

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

**DAS KRANKHEITSBILD DER PRIMÄREN IDIOPATHISCHEN
HÄMOCHROMATOSE**

**dargestellt an den Untersuchungsbefunden von
53 Hämochromatosekranken**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

**Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von
CHRISTIAN KAPPESSER
aus Eich/Worms**

Marburg 1976

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

**DAS KRANKHEITSBILD DER PRIMÄREN IDIOPATHISCHEN
HÄMOCHROMATOSE**

**dargestellt an den Untersuchungsbefunden von
53 Hämochromatosekranken**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christian Kappesser

aus Eich/Worms

Marburg 1976

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 6. August 1976
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. G. Strohmeier
Correferent: Prof. Dr. med. G.-A. Martini



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0	Einleitung
1	1
2.0	Auswahl der Patienten
2	4
2.1	Kriterien für die Diagnose "Hämochromatose"
2	4
2.2	Krankengut
2	4
3.0	Untersuchungsergebnisse
3	7
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung
3	7
3.2	Begünstigende Faktoren für die Entwicklung einer Hämochromatose
3	8
3.2.1	Genetische Faktoren
3	8
3.2.2	Exogene Faktoren
3	9
3.3	Initialsymptome und -beschwerden
3	10
3.4	Beschwerden und klinische Befunde im Verlauf der Erkrankung
3	12
3.4.1	Beschwerden im Verlauf der Erkrankung
3	12
3.4.2	Lebererkrankung
3	14
3.4.3	Diabetes mellitus
3	14
3.4.4	Herzerkrankung
3	16
3.4.5	Hautpigmentierung
3	16
3.4.6	Endokrine Störungen
3	18
3.4.7	Arteriosklerose
3	18
3.5	Biopsiebefunde
3	19
3.5.1	Leberbiopsie
3	19
3.5.2	Haut- und Magenschleimhautbiopsie
3	20
3.6	Laparoskopiebefunde
3	20
3.7	Ferrokinetische Untersuchungsbefunde
3	21
3.8	Sternalpunktion
3	21
3.9	Ergebnisse der Laboruntersuchungen
3	21
3.9.1	Serumeisen
3	21
3.9.2	Freie und totale Eisenbindungskapazität
3	21
3.9.3	Eisenresorption
3	21
3.9.4	Desferal-Test
3	22
3.9.5	Bromsulphaleinprobe
3	22
3.9.6	SGOT
3	22
3.9.7	SGPT
3	22

	Seite
3.9.8 Alkalische Phosphatase	22
3.9.9 Bilirubin i.S.	23
3.9.10 Elektrophorese	23
3.9.11 Nüchternblutzucker	23
3.9.12 Cholesterin i.S.	23
4.0 Therapie der Hämochromatose	25
4.1 Diabetestherapie	25
4.2 Aderlaßtherapie	25
5.0 Diskussion	27
5.1 Physiologie und Pathophysiologie der Eisenresorption	27
5.2 Faktoren, die die Eisenresorption beeinflussen könnten	31
5.2.1 Übermäßige Eisenzufuhr und Leberschädigung	31
5.2.2 Exokrine Pankreasfunktion	33
5.2.3 Alkoholabusus	34
5.2.4 Genetische Ursache der Hämochromatose	35
5.2.5 Zusammenfassung	38
5.3 Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse	38
5.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	38
5.3.2 Initialsymptome und -erkrankungen	39
5.3.3 Organbefunde	40
5.3.3.1 Lebererkrankung	40
5.3.3.2 Biopsie und Laparoskopie	40
5.3.3.2.1 Leberbiopsie	41
5.3.3.2.2 Laparoskopie	41
5.3.3.2.3 Haut- und Magenschleimhautbiopsie	41
5.3.3.2.4 Sternalpunktion	41
5.3.3.3 Diabetes mellitus	42
5.3.3.4 Herzerkrankung	43
5.3.3.5 Hautpigmentierung	44
5.3.3.6 Gelenkerkrankung	45
5.3.3.7 Arteriosklerose und Hämochromatose	46
5.3.3.8 Endokrine Störungen	47
5.4 Laborbefunde	47
5.4.1 Eisenstoffwechsel	47

	Seite
5.4.1.1	Serumeisen 47
5.4.1.2	Freie und totale Eisenbindungskapazität 48
5.4.1.3	Eisenresorption 48
5.4.1.4	Desferal-Test 48
5.4.2	Hämatologische Befunde 49
5.4.3	Leberfunktionsproben 49
5.4.4	Nüchternblutzucker 50
5.4.5	Cholesterin i.S. 50
5.5	Therapie der Hämochromatose 50
5.5.1	Aderlaßtherapie 50
5.5.2	Diabetestherapie 52
6.0	Zusammenfassung 53
	Literaturverzeichnis 55

1.0 Einleitung

Im Jahre 1865 beschrieb TROUSSEAU anlässlich einer Vorlesung in Paris zum ersten Mal die klinischen Symptome der Hämochromatose. Nach den am häufigsten auftretenden Merkmalen der Krankheit wurde sie im französischen Sprachraum mit "diabète broncé" (MARIE) und "cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré" (HANOT u. CHAUFFARD) bezeichnet. Die im deutschen und angloamerikanischen Sprachraum gebräuchliche Bezeichnung "Hämochromatose" geht auf v. RECKLINGHAUSEN zurück, der als Ursache der Hämochromatose eine hämorrhagische Diathese annahm, bei der Hämösiderin und Hämofuszin entstehen und das darin enthaltene Eisen in der Leber abgelagert würde. Die in den 70 Jahren seit der Erstbeschreibung der Hämochromatose festgehaltenen morphologischen und klinischen Beschreibungen faßte SHELDON (89) in seiner Monographie "Hemochromatosis" 1935 erstmals zusammen. 1937 veröffentlichte EPPINGER sein Buch "Die Leberkrankheiten", in dem er die Hämochromatose in die Gruppe der Speicherkrankheiten (Thesaurismosen) einordnete. In dieser Zeit begannen auch die ersten experimentellen Eisenstoffwechselforschungen durch HEILMEYER und MOORE. Neue Erkenntnisse konnten 1940 HAHN und Mitarbeiter durch tierexperimentelle Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Eisen gewinnen. Durch Verbesserung der Isotopenforschung, die einen genauen Einblick in die Kinetik des Eisenstoffwechsels (Ferrokinetik) und den Erythrozyten-Eisenumsatz (Erythrokinetik) gestattet, konnte in den letzten Jahren eine Reihe von neuen Ergebnissen gewonnen werden, die neue Aspekte der Ätiologie und Pathogenese der vermehrten Eisenspeicherung eröffneten.

Nach den gegenwärtigen pathophysiologischen Vorstellungen ist die primäre idiopathische Hämochromatose eine Erkrankung, bei der es infolge einer genetisch bedingten erhöhten Eisenresorption zu einer vermehrten Eiseneinlagerung in fast allen Organen des Körpers kommt. Besonders

betroffen sind Leber, Pankreas, Herz, endokrine Organe, Hoden und die kleinen Gelenke der Hände, seltener der Füße und Kniegelenke. Die drei führenden Symptome dieser Erkrankung sind Hepatomegalie, Diabetes mellitus und Melanodermie. Sehr häufig findet sich auch eine Beteiligung des Herzens, die sich insbesondere in Rhythmusstörungen äußert. Bei der histologischen Untersuchung lassen sich besonders massive Eiseneinlagerungen in der Leber nachweisen. Die Ursache der Lebervergrößerung ist je nach Stadium der Erkrankung eine Fibrose oder Zirrhose, meist vom Laennec'schen Typ.

Die idiopathische Hämochromatose ist mit 1-10 Erkrankungen auf 100 000 Menschen (59) ein relativ seltenes Leiden. Die Erkrankung tritt nur sehr selten vor dem 20. Lebensjahr auf. Männer erkranken 10 mal häufiger als Frauen. Das Manifestationsalter liegt bei Männern zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, bei Frauen im Durchschnitt 10 Jahre später. Der Grund für das spätere Auftreten der Erkrankung bei der Frau ist der physiologische Blut- und somit auch Eisenverlust bei der Menstruation, Gravidität und Laktation. Für die Vererbbarkeit der Erkrankung spricht ein gehäuftes familiäres Auftreten, das allerdings weniger oft in der Ascendens und Descendens, sondern vielmehr bei Brüdern bzw. Zwillingen beobachtet wird (100). Der Vererbungsmodus ist noch nicht genau geklärt. Auch bei Blutsverwandten werden häufig Einzelsymptome der Hämochromatose gesehen.

Bei der hier vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine Übersicht über die Untersuchungsbefunde von 53 Patienten, bei denen klinische Symptome den Verdacht auf eine primäre idiopathische Hämochromatose lenkten. Die Patienten wurden in der Zeit von 1965 bis 1975 in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg (26 Patienten), der I. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (6 Patienten), der Diabetesklinik Bad Oeynhausen (14 Patienten) und der Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf (7 Patienten) untersucht und behandelt.

Diese Zusammenstellung soll Auskunft geben über Alters- und Geschlechtsverteilung, familiäre Häufung sowie Vorkrankheiten oder Lebensgewohnheiten, die das Entstehen der Hämochromatose begünstigen könnten. Das besondere Interesse jedoch galt den Symptomen, den klinischen Befunden sowie den organischen und funktionellen Veränderungen an den durch die Eiseneinlagerung geschädigten Organen. Darüber hinaus werden die bei einigen Kranken vorgenommenen nuclearmedizinischen Untersuchungen des Eisenstoffwechsels mitgeteilt.

2.0 Auswahl der Patienten

2.1 Kriterien für die Diagnose "idiopathische Hämochromatose"

Für die Diagnose "idiopathische Hämochromatose" wurden folgende Kriterien gefordert:

1. Klinische Kardinalsymptome wie Lebererkrankung, Diabetes mellitus, dunkle Hautpigmentierung oder Herzkrankung.
2. Leberbiopsie oder Autopsie mit typischem histologischem Befund.
3. Serumeisen $> 160 \mu\text{g}\%$.
4. Freie Eisenbindungskapazität $< 150 \mu\text{g}\%$.
5. Positiver Desferal-Test.
6. Bei nicht durchgeführter Biopsie oder Sektion sollten neben den klinischen Symptomen weitere Untersuchungen wie z.B. ferrokinetische Untersuchungen eindeutig pathologisch ausfallen.

2.2 Krankengut

Das Krankengut bestand aus 53 Patienten, die in der Zeit von 1965 bis 1975 in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg (26 Patienten), der I. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (6 Patienten), der Diabetes-klinik Bad Oeynhausen (14 Patienten) und der Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf (7 Patienten) untersucht und behandelt worden waren. Alle Kranken waren mindestens einmal zur stationären Behandlung in der Klinik. Die Patienten wurden im Durchschnitt 5 Jahre lang beobachtet (3 Tage - 14 Jahre). Bei 47 Untersuchten konnte auf Grund der obengenannten Kriterien eine primäre idiopathische Hämochromatose eindeutig gesichert werden. Bei den verbleibenden 6 Fällen (siehe Tabelle 1) sprachen die klinischen Befunde für das Vorliegen einer Hämochromatose. Die unter 2.1.1-6 aufgeführten Bedingungen wurden aber aus verschiedenen Gründen nicht voll erfüllt. Zum Teil waren bei typischem klinischen Befund die übrigen Unter-

suchungsergebnisse nur im Grenzbereich; in mehreren Fällen wurden einige der erforderlichen Untersuchungen nicht ausgeführt. Da diese Kranken aber eine Anzahl von krankheitstypischen Befunden aufwiesen, wurden auch diese Patienten mit in diese Zusammenstellung übernommen, aber besonders gekennzeichnet (siehe Tabelle 1).

Name	Alter	Geschlecht	Klinischer Befund	Sektion/ Biopsie	Serum- eisen	Freie EBK	Desferal- Test	Diabetes mellitus
G.W.	55	♂	+	§	+	§	+	+
I.W.	58	♂	+	§	+	§	§	+
K.H.	67	♂	+	?	?	?	?	-
L.J.	55	♂	+	?	+	?	-	+
R.R.	51	♂	+	§	+	-	?	+
W.W.	49	♂	+	§	+	+	§	+

Erklärung: § = nicht untersucht

? = nicht eindeutig pathologischer Befund

+

- = Normalbefund

Tabelle 1: Befunde von 6 Patienten mit nicht eindeutig gesicherter Hämochromatose.

Während der Beobachtungszeit starben 5 Patienten; in 4 Fällen wurde eine Sektion durchgeführt. Der Sektionsbefund konnte in 3 Fällen die zuvor klinisch gestellte Diagnose bestätigen, in 1 Fall wurde die Hämochromatose erst postmortal entdeckt. 3 Patienten starben an den Fol-

gen der Leberzirrhose, bei 2 Kranken bestand zwischen der Todesursache und der Grunderkrankung kein Zusammenhang (siehe Tabelle 2).

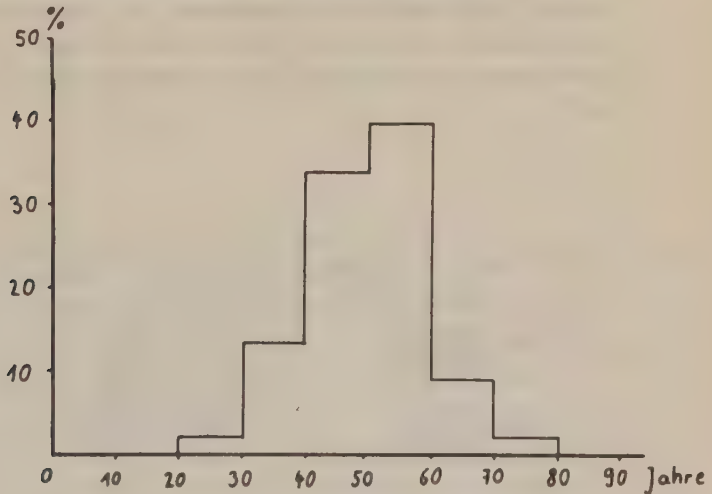
Name	geb.am:	Geschlecht	Todesalter	Diagnose	Todesursache	Sektionsbefund
H.K.	22.06.99	weiblich	71	Hämochromatose, hämolytische Anämie, Collum-Carcinom	Verblutung aus Strahlenulcus	kleinknotige Leberzirrhose, Pankreasfibrose, Splenomegalie, Collum-Carcinom
I.W.	12.03.90	männlich	77	Subakute Enterocolitis	Herz- und Kreislaufversagen bei Enterocolitis	Leberzirrhose mit Siderose, Pankreasfibrose und -siderose
M.W.	30.11.24	männlich	42	chronische Hepatitis Hämochromatose	Coma hepaticum bei akutem dystrophischem Schub bei chronischer Hepatitis.	ø
Pf.A.	01.02.33	männlich	34	Hämochromatose	Blutung aus Ösophagusvarizen, Delirium tremens	Kleinknotige Leberzirrhose, Braunfärbung des Pankreas, Splenomegalie, Ösophagusvarizen, Hirnödeme
P.W.	03.09.06	männlich	64	Hämochromatose	Herz- und Kreislaufversagen bei Leberinsuffizienz, Anämie und eitriger Bronchitis	progrediente Leberzirrhose, Siderose des Pankreas, der Milz, der Haut und des Herzens. Ausgeprägte Ösophagusvarizen, Kachexie.

Tab. 2 Klinische Diagnose, Todesursache und Sektionsbefund von 5 während der Behandlung verstorbener Patienten mit Hämochromatose.

3.0 Befunde

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 53 Patienten waren 49 Kranke Männer, 4 Frauen. Das Geschlechtsverhältnis betrug also 12:1. Das Durchschnittsalter aller Untersuchten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 50,3 (27-77) Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei den Männern bei 49,8 (27-77) Jahren, bei den Frauen bei 56,5 (47-65) Jahren (siehe Abbildung 1).



Prozentuale Altersverteilung bei 53 Patienten mit Hämochromatose
(Altersmaximum zwischen 50 und 60 Jahren)

Alters- gruppe	männlich	weiblich	gesamt	
			n	%
20-29	1	-	1	2
30-39	7	-	7	13
40-49	17	1	18	34
50-59	19	2	21	40
60-69	4	1	5	9
70-79	1	-	1	2
	49	4	53	100

Alters- und Geschlechtsverteilung bei 53 Patienten mit
Hämochromatose.

3.2 Begünstigende Faktoren für die Entwicklung einer Hämochromatose

3.2.1 Genetische Faktoren

Bei 27 Kranken (51 %) wurden in der Familienanamnese innerhalb von 3 Generationen bei 61 Blutsverwandten insgesamt 85 verschieden starke Einzelsymptome der Hämochromatose entdeckt wie: Diabetes mellitus (32), Lebererkrankungen (26), erhöhtes Serum-eisen (10), Herzerkrankungen (6), dunkles Hautkolorit (5), Alkoholabusus (3), Gelenksbeschwerden (2) und häufige Durchfälle (1) (siehe Tabelle 3).

Einzelsymptom	Brüder Schwestern Vettern Kusinen	Eltern und deren Geschwister	Großeltern und deren Geschwister		
Diabetes mell.	n = 7	n = 18	n = 7	n _{ges} = 32	38%
Lebererkrankung	n = 7	n = 13	n = 6	n _{ges} = 26	31%
Erhöhtes Serum- eisen	n = 2	n = 6	n = 2	n _{ges} = 10	12%
Herzerkrankung	n = 0	n = 6	n = 0	n _{ges} = 6	7%
Dunkle Haut	n = 2	n = 3	n = 0	n _{ges} = 5	6%
Alkoholabusus	n = 0	n = 3	n = 0	n _{ges} = 3	4%
Gelenkschmerzen	n = 0	n = 2	n = 0	n _{ges} = 2	3%
Durchfälle	n = 0	n = 1	n = 0	n _{ges} = 1	1%
	n _{ges} = 18	n _{ges} = 52	n _{ges} = 15	n _{ges} = 85	100%

Tab. 3 Verteilung von 85 Einzelsymptomen der Hämochromatose auf die Blutsverwandten von 27(51%) von 53 untersuchten Hämochromatosekranken

3.2.2 Exogene Faktoren

17 Kranke gaben regelmäßigen Alkoholgenuß an (32 %), die übrigen Untersuchten nahmen nur hin und wieder kleinere Alkoholmengen oder überhaupt keinen Alkohol zu sich. Das Ausmaß des Alkoholgenusses war unterschiedlich: 4 Kranke (7 %) tranken regelmäßig mehr als 80 g reinen Alkohol pro Tag, und bei 13 Patienten (25 %) lag die täglich genossene Alkoholmenge über 160 g (siehe Abbildung 2).

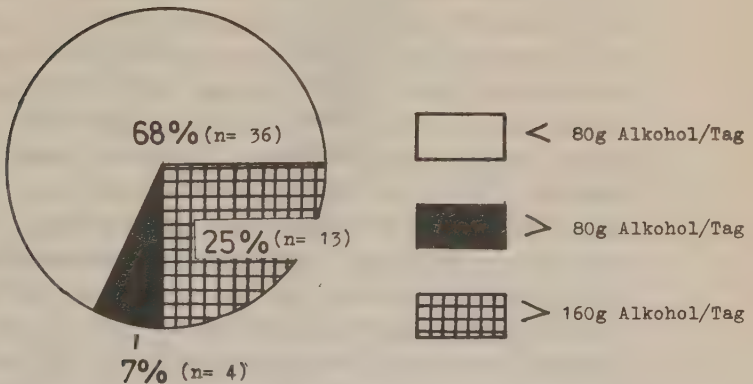


Abb. 2 Täglicher Konsum von reinem Alkohol von 53 Patienten mit Hämochromatose. (Nach Angabe der Patienten)

11 Patienten (21 %) hatten eine Hepatitis durchgemacht, 3 Kranke (6 %) hatten in der Kriegsgefangenschaft eine Hungerdystrophie; 1 Patient (2 %) wurde wegen einer Anämie mehrere Jahre lang oral und i.v. mit Eisenpräparaten

behandelt und 1 Patient waren wegen einer hämolytischen Anämie und Thrombopenie während eines Zeitraumes von 7 Jahren 11 l Blut transfundiert worden. Von den übrigen Patienten war keine Einnahme von eisenhaltigen Medikamenten, Bluttransfusion oder eine erkennbare eisenreiche Ernährung bekannt.

3.3 Initialsymptome und -beschwerden

Bei 15 Patienten (28 %) trat als erstes Symptom ein manifester Diabetes mellitus auf. 11 Kranke (21 %) klagten über zunehmende Müdigkeit und Schwäche. Bei 10 Patienten (19 %) wurde schon bei der ersten Untersuchung eine Hämochromatose mit typischem klinischen Befund diagnostiziert. Bei 9 Kranken (17 %) gab eine Lebererkrankung den ersten Hinweis auf eine bestehende oder sich entwickelnde Hämochromatose. 8 Untersuchte (15 %) klagten über einen nicht genau lokalisierbaren Schmerz im oberen Abdomen. Bei 8 Patienten (15 %) trat zuerst starker Durst auf, und 7 Kranke (13 %) hatten innerhalb kurzer Zeit erheblich an Gewicht verloren. 6 Patienten (11 %) hatten unregelmäßigen Herzschlag, Kollapsneigung oder Herzschmerzen als erstes Krankheitszeichen angegeben. Gelenkschmerzen traten bei 6 Patienten (11 %) als Frühsymptom auf. Die übrigen, seltener vorkommenden Erstsymptome oder -beschwerden sind aus der Abb. 3 zu entnehmen. Die hier aufgeführten Initialsymptome waren bei einigen Patienten zum Teil kombiniert.

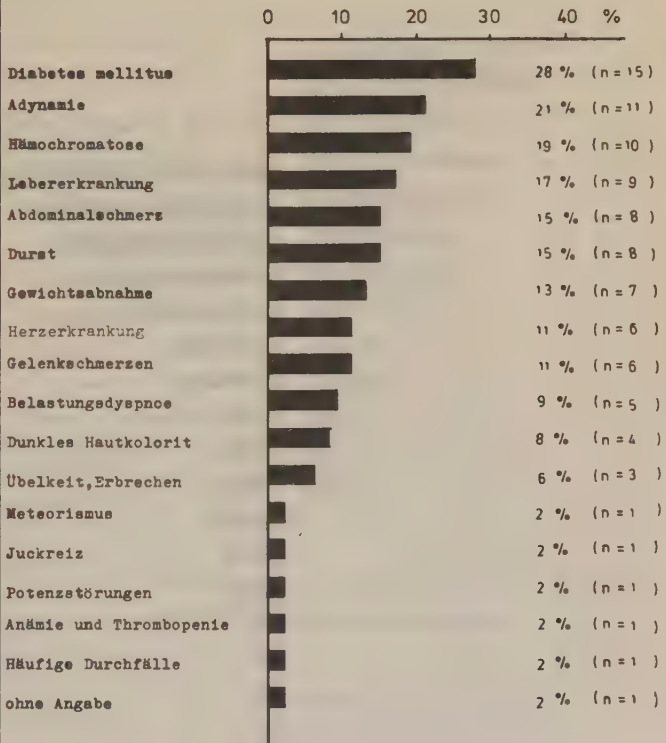
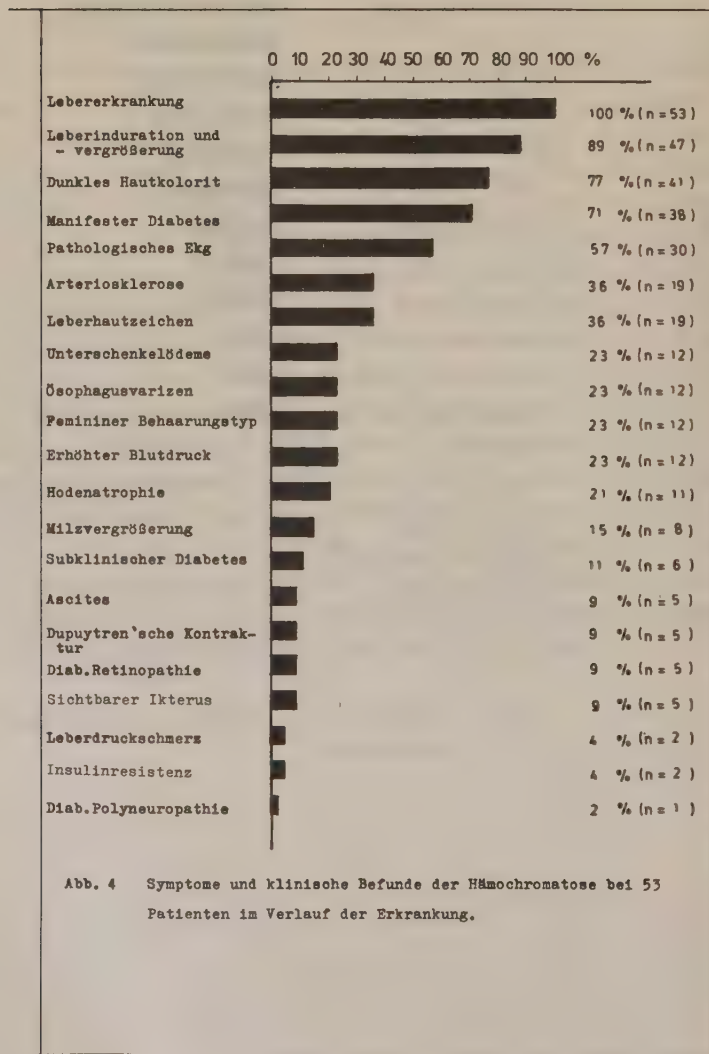


Abb. 3 Erstersymptome bzw. Erkrankungen bei 53 Patienten mit
Hämochromatose

3.4 Beschwerden und klinische Befunde im Verlauf der Erkrankung (s. dazu Abb. 4 und 5)

3.4.1 Beschwerden im Verlauf der Erkrankung



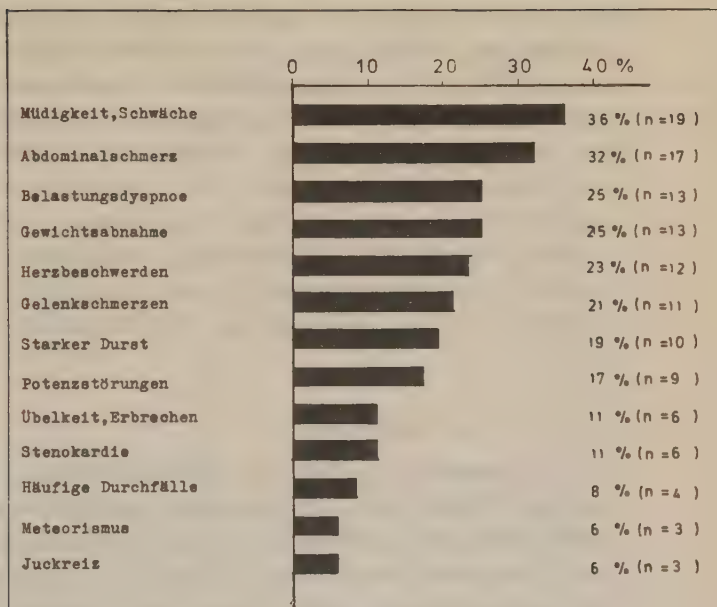


Abb. 5 Beschwerden von 53 Hämochromatosekranken im Verlauf der Erkrankung.

Entsprechend der beeinträchtigten Funktion von Leber, Pankreas, Herz und Endokrinium klagten die Patienten im Verlauf der Erkrankung über folgende Beschwerden: Müdigkeit und Schwäche 19 Patienten (36 %), Schmerzen im oberen Abdomen 17 Patienten (32 %), Belastungsdyspnoe 13 Patienten (25 %), Herzbeschwerden 12 Patienten (23 %), Gelenkschmerzen besonders in den kleinen Gelenken 11 Patienten (21 %), starker Durst 10 Patienten (19 %), Übelkeit und Erbrechen 6 Patienten (11 %), Potenzstörungen 9 Patienten (17 %), Stenokardie 6 Patienten (11 %), rezidivierende Durchfälle 4 Patienten (8 %), Meteorismus 3 Patienten (6 %) und Juckreiz 3 Patienten (6 %). Die Beschwerden waren bei den Kranken zum Teil kombiniert (s. Abb. 5 S. 13).

3.4.2 Lebererkrankung

Alle untersuchten Patienten waren leberkrank. Bei 47 Kranken (89 %) war die Leber tastbar vergrößert und in ihrer Konsistenz deutlich vermehrt. Eine Druckempfindlichkeit der Leber fand sich bei 2 Fällen (4 %). Leberhautzeichen wie Palmarerythem, Hautspinnen, Weißfleckung der Haut und Weißnägel waren bei 19 Untersuchten (36 %) nachweisbar. Bei 12 Patienten (23 %) waren Ösophagusvarizen und bei 5 Kranken (9 %) Ascites Folgen des portalen Hochdrucks. Bei 5 Patienten (9 %) bestand ein deutlich sichtbarer Ikterus mit Entfärbung des Stuhles und Dunkelfärbung des Urins. In 8 Fällen (15 %) war die Milz vergrößert.

3.4.3 Diabetes mellitus

Von den 53 untersuchten Patienten hatten 38 (71 %) einen manifesten und 6 (11 %) einen subklinischen Diabetes mellitus. Bei 6 Kranken (11 %) war kein Diabetes nachweisbar, und bei 3 weiteren Untersuchten (7 %) lagen die Ergebnisse der Glukosebelastung im Grenzbereich. Eine Insulinresistenz bestand bei 2 Patienten (4 %): Bei Einem betrug die antikörperbedingte Bindungskapazität des Serums für

Rinderinsulin 170 E/l, für Schweineinsulin 238 E/l (normal: unter 40 E/l); beim Zweiten lagen die Werte des Insulinantikörpertiters noch erheblich höher: Bindungskapazität des Serums für Rinderinsulin 1400 E/l, für Schweineinsulin 2600 E/l. Diabetische Spätschäden traten bei 5 Untersuchten (9 %) in Form einer Retinopathia diabetica, bei 1 Patienten (2 %) in Form einer Polyneuropathie auf (s. Tabelle 4).

Schweregrad des Diabetes	Therapieform	Komplikationen
manifest n = 38(71%)	Insulin n = 25(47%)	Insulinresistenz n = 2(4%) Diab.Retinopathie n = 5(9%) Diab.Polyneuropathie n = 1(2%)
	orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) n = 9(17%)	
	Diät n = 4(8%)	
subklinisch n = 6(11%)		
Grenzbereich n = 3(7%)		
Kein Diabetes n = 6(11%)		

Tab.4

Schweregrad, Therapieform und Komplikationen des Diabetes mellitus bei 53 untersuchten Hämochromatosekranken.

3.4.4 Herzerkrankung

Bei 30 Patienten (57 %) waren pathologische Veränderungen im Elektrokardiogramm nachweisbar. Es fanden sich insgesamt 42 zum Teil kombinierte pathologische Einzelbefunde: In 20 Fällen bestanden Erregungsrückbildungsstörungen über dem linken und rechten Ventrikel, in 5 Elektrokardiogrammen lag ein Linkstyp vor, bei 4 Patienten war eine Tachykardie nachweisbar, und 4 Kranke hatten Extrasystolen. 2 Kranke hatten einen Herzinfarkt durchgemacht, und bei 2 Untersuchten lag ein Rechtsschenkelblock vor. In je einem Fall bestand ein AV-Block I. Grades, ein Rechtstyp, eine Bradykardie, eine absolute Arrhythmie und eine Störung der intraatrialen Erregungsausbreitung (s. Tabelle 5).

3.4.5 Hautpigmentierung

41 Patienten (77 %) hatten eine metallisch-graue Hautpigmentierung, die an den für die primäre idiopathische Hämochromatose typischen Körperstellen wie Gesicht, Nacken, Streckseite der Arme, Handlinien, Mamillen, Genital- und Perinealregion und Mundschleimhaut besonders intensiv ausgeprägt war.

Einzelbefunde	Zahl
Erregungsrückbildungsstörungen	20
Linkstyp	5
Extrasystolen	4
Tachycardie	4
Infarkt	2
Rechtsschenkelblock	2
AV-Block 1.Grades	1
Rechtstyp	1
Bradycardie	1
Absolute Arrhythmie	1
Intraatriale Erregungsausbreitungsstörungen	1

Tab.5

Elektrokardiographische Veränderungen bei 30(57%) von 53 untersuchten Patienten mit Hämochromatose. Die pathologischen Veränderungen waren bei den Patienten zum Teil kombiniert.

3.4.6 Endokrine Störungen

Für eine endokrine Störung sprach der Verlust der Sekundärbehaarung bei 12 Patienten (23 %) und die Hodenatrophie bei 11 Kranken (21 %).

3.4.7 Arteriosklerose

Bei 19 Untersuchten (36 %) fanden sich deutliche Zeichen der Arteriosklerose. Bei 16 dieser Kranken (84 %) bestand ein manifester Diabetes mellitus. Ein erhöhter Blutdruck wurde bei 12 (36 %) von 33 untersuchten Patienten nachgewiesen; er betrug im Durchschnitt 160/95 mmHg (150/80 - 190/100). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Arteriosklerose betrug 56 Jahre (40-77 Jahre) (s. Tabelle 6).

Hypertonus(RR syst.>150mmHg und/oder diast.>95mmHg)	12
Aortensklerose	8
Linkshypertrophie des Herzens	8
Herzinfarkt	2
Cerebralsklerose	2
Sklerotische Fundusveränderungen	2
Koronarsklerose	1
Apoplektischer Insult	1
Arcus lipoides	1
Arterielle Durchblutungsstörungen	1
	38

Tab.6 Symptome einer Arteriosklerose bei 19(36%) von 53 untersuchten Patienten mit Hämochromatose. Die Einzelbefunde waren bei den Patienten zum Teil kombiniert.

3.5 Biopsiebefunde

3.5.1 Leberbiopsie

Bei 42 Patienten (79 %) wurden eine oder mehrere Leberbiopsien vorgenommen. Die histologische Untersuchung ergab, daß bei 31 Kranken (74 %) eine Leberzirrhose mit zum Teil erheblichen Eisenablagerungen vorlag. In 5 Fällen (12 %) fanden sich reichliche Eiseneinlagerungen ohne histologischen Hinweis auf einen bereits erfolgten Umbau der Leber. Bei 4 Kranken (10 %) wurde eine Fibrose der Leber mit einer erheblichen Siderose nachgewiesen. In einem Fall (2 %) wurde eine Fettleber, in einem weiteren eine chronische Hepatitis festgestellt (s. Tab. 7).

Befund	Häufigkeit der durchgeführten Leberbiopsien			
	1x	2x	3x	
Zirrhose und Siderose	n= 22	n= 7	n= 2	$n_{ges} = 31(74\%)$
Siderose ohne Umbau	n= 4	n= 1		$n_{ges} = 5(12\%)$
Fibrose und Siderose	n= 3	n= 1		$n_{ges} = 4(10\%)$
Fettleber	n= 1			$n_{ges} = 1(2\%)$
Chronische Hepatitis	n= 1			$n_{ges} = 1(2\%)$
	$n_{ges} = 31$	$n_{ges} = 9$	$n_{ges} = 2$	$n_{ges} = 42(100\%)$

Tab. 7 Leberbiopsiebefunde von 42 Patienten mit Hämochromatose(79%).

3.5.2 Haut- und Magenschleimhautbiopsie

Bei 9 Untersuchten (17 %) wurde eine Haut- oder Magenschleimhautbiopsie vorgenommen. In sämtlichen Untersuchungspräparaten fand sich eine starke Eiseneinlagerung.

3.6 Laparoskopiebefunde

30 Kranke (57 %) wurden laparoskopiert. Dabei fand sich in 24 Fällen (80 %) eine typische Leberzirrhose mit makroskopisch erkennbarem fein- oder grobknotigem Umbau der Leber. Bei 1 Kranken (3 %) fand sich eine deutliche Lebervergrößerung ohne makroskopischen Anhalt für einen Umbau. In je einem Fall wurde eine Fettleber, eine chronische Hepatitis und vermehrtes Bindegewebe in der Leberkapsel festgestellt. Zwei Laparoskopien mußten vorzeitig beendet werden und ließen deshalb keine genaue Beurteilung zu (s. Tab. 8).

Befund	Häufigkeit der durchgeführten Laparoskopien			
	1x	2x		
Leberzirrhose	n= 21	n= 3		$n_{ges} = 24 (80\%)$
Lebervergrößerung	n= 1			$n_{ges} = 1 (3\%)$
Fettleber	n= 1			$n_{ges} = 1 (3\%)$
Chronische Hepatitis	n= 1			$n_{ges} = 1 (3\%)$
Bindegewebe in der Leberkapsel	n= 1			$n_{ges} = 1 (3\%)$
nicht verwertbar	n= 2			$n_{ges} = 2 (8\%)$
	$n_{ges}=27$	$n_{ges}=3$		$n_{ges} = 30 (100\%)$

Tab. 8 Laparoskopiebefunde von 30 Patienten mit Hämochromatose(57%)

3.7 ferrokinetische Untersuchungen*)

Bei 9 (64 %) von 14 durchgeführten ferrokinetischen Untersuchungen lautete die nuclearmedizinische Diagnose: Idiopathische Hämochromatose.

3.8 Sternalpunktion

Es wurden 11 Sternalpunktionen durchgeführt. Nach entsprechender Färbung (mit Berliner Blau Reaktion) war nur in 4 Fällen (36 %) eine vermehrte Eisenspeicherung erkennbar. Dieses für eine Hämochromatose ungewöhnliche Ergebnis könnte durch methodische Färbefehler bedingt sein.

3.9 Ergebnisse der Laboruntersuchungen (s. dazu Tab. 9)

3.9.1 Serumeisen

Die Laboruntersuchungen ergaben bei 49 (94 %) von 52 untersuchten Kranken eine Erhöhung des Serumeisens (Normalwert: $< 160 \mu\text{g}\%$). Das Serumeisen betrug im Durchschnitt $208 \mu\text{g}\%$ (161-275).

3.9.2 Freie und totale Eisenbindungskapazität

Die freie Eisenbindungskapazität (Normalwert: $> 150 \mu\text{g}\%$) war bei 35 (90 %) von 39 untersuchten Patienten deutlich erniedrigt. Die Werte lagen im Durchschnitt bei $62 \mu\text{g}\%$ (0-150). Die totale Eisenbindungskapazität (Normalwert: $> 330 \mu\text{g}\%$) wurde bei 35 (90 %) von 39 untersuchten Patienten im unteren Normbereich oder leicht erniedrigt gefunden. Der Durchschnittswert lag bei $272 \mu\text{g}\%$ (138-339).

3.9.3 Eisenresorption*)

Die Eisenresorption (Bestimmung mit Messung der Gesamtkörper-Radioaktivität) war bei 9 (90 %) von 10 unbehan-

*) Diese Untersuchungen wurden in der Klinik und Poliklinik für Nuclearmedizin im Radiologiezentrum der Universität Marburg (Dir.: Prof. Dr. Dr. E.H. Graul) in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. H. Kuni durchgeführt.

delten Patienten mäßig bis stark erhöht. Der Durchschnittswert betrug 40,3 % (10-81) (Normalwert: < 10 %).

3.9.4 Desferal-Test

Bei 35 Kranken wurde ein Desferal-Test durchgeführt. (Als positiver Ausfall des Testes wurde eine Eisenausscheidung im Urin von mehr als 0,5 mg Eisen 6 Stunden nach einer Gabe von 500 mg Desferal i.m. angesehen.) Die Untersuchung ergab in 28 Fällen (80 %) einen positiven Ausfall. Die Eisenausscheidung betrug dabei im Durchschnitt 4,8 mg Fe (1,4-9,4).

3.9.5 Bromsulphaleinprobe

Die Ergebnisse der Bromsulphaleinprobe (Normalwert: < 5 % Retention) zeigten bei 25 (67 %) der 37 untersuchten Fälle eine erhöhte Retention. Die Werte lagen im Durchschnitt bei 14,7 % (5-43,5).

3.9.6 SGOT

Die Untersuchung der SGOT (Normalwert: < 12 mU/ml) fiel in 41 (91 %) von 45 untersuchten Fällen pathologisch aus. Die Werte lagen im Durchschnitt bei 51 mU/ml (13-674).

3.9.7 SGPT

Die SGPT (Normalwert: < 12 mU/ml) zeigte in 36 (83 %) von 43 untersuchten Fällen einen pathologischen Ausfall. Die Werte lagen im Durchschnitt bei 29 mU/ml (13-189).

3.9.8 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (Normalwert: < 46 mU/ml) war bei 17 (40 %) von 43 untersuchten Patienten erhöht. Der Durchschnittswert lag bei 99 mU/ml (48-293).

3.9.9 Bilirubin i.S.

Eine Erhöhung des Serumbilirubins (Normalwert: $< 1 \text{ mg\%}$) fand sich bei 13 (29 %) von 44 Untersuchten. Die Werte lagen im Durchschnitt bei $2,8 \text{ mg\%}$ (1,0-10,5).

3.9.10 Elektrophorese

Die elektrophoretische Untersuchung zeigte folgende Ergebnisse: Während die Gamma-Globuline (Normalwert: $< 18 \text{ rel\%}$) bei 21 (43 %) von 48 untersuchten Patienten erhöht waren (Werte im Durchschnitt $25,5 \text{ rel\%}$ (18,5-36,8), lag das Albumin (Normalwert: $> 55 \text{ rel\%}$) nur bei 11 (23 %) untersuchten Kranken im pathologischen Bereich. Der Durchschnittswert betrug $47,4 \text{ rel\%}$ (41,5-54,0). Das Gesamteiweiß war nur in 7 (15 %) Fällen unter den Normalwert von 6,5 g erniedrigt (Durchschnittswert: 6,0 g (4,5-6,4).

3.9.11 Nüchternblutzucker

Der Nüchternblutzucker war bei 34 (72 %) von 47 Untersuchten über den Normalwert ($< 100 \text{ mg\%}$) erhöht. Der Durchschnittswert betrug $143 \text{ mg\%}$ (100-238).

3.9.12 Cholesterin im Serum

Das Cholesterin i.S. (Normalwert: $< 250 \text{ mg\%}$) lag bei 7 (24 %) von 29 untersuchten Kranken im pathologischen Bereich. Der Durchschnittswert betrug $278 \text{ mg\%}$ (255-324).

Labor- untersuchung	Normalwert	Untersucht bei n - Patienten	Davon pathol. n in%	Mittelwert und insgesamt	Streuweite pathologische Werte
Serumeisen	< 160 $\mu\text{g\%}$	52	49	203 (134-275) $\mu\text{g\%}$	208 (161-275) $\mu\text{g\%}$
Eisenresorption	< 10%	10	9	36.5 (3.2-81.6) %	40.3 (10-81.6) %
SGOT	< 12mU/ml	45	41	46 (5-674) mU/ml	51 (13-674) mU/ml
SGPT	< 12mU/ml	43	36	25 (5-189) mU/ml	29 (13-189) mU/ml
Desferal-Test	< 0,5 mg Fe/ 6h-Urin	35	28	3.4 (0.2-9.4) mg	4.8 (1.4-9.4) mg
Nüchternblut- zucker	< 100 mg%	47	34	126 (50-238) mg%	143 (100-238) mg%
Eisenbindungs- kapazität(frei)	> 150 $\mu\text{g\%}$	39	35	79 (0-240) $\mu\text{g\%}$	62 (0-150) $\mu\text{g\%}$
Bromsulphalein- probe	< 5 %	37	25	10.9 (1-43.5) %	14.7 (5-43.5) %
Gamma-Globuline	< 18 rel.%	48	21	18.7 (11-36.8) rel.%	25.5 (18.5-36.8) rel.%
Alkalische Phos- phatase	< 46mU/ml	43	17	56 (8-293) mU/ml	99 (48-293) mU/ml
Bilirubin i.S.	< 1 mg%	44	13	1.3 (0.3-10.5) mg%	2.8 (1.0-10.5) mg%
Cholesterin i.S.	< 250 mg%	29	7	211 (126-324) mg%	278 (255-324) mg%
Albumin	> 55 rel.%	48	11	57 (41.5-67.0) rel.%	47.4 (41.5-54.0) rel.%
Gesamt-Eiweiß	> 6.5 g	48	7	7.0 (4.5-8.4) g	6.0 (4.5-6.4) g

Tab. 9 Ergebnisse der Laboruntersuchungen bei 53 Patienten mit Hämochromatose.

4.0 Therapie der Hämochromatose

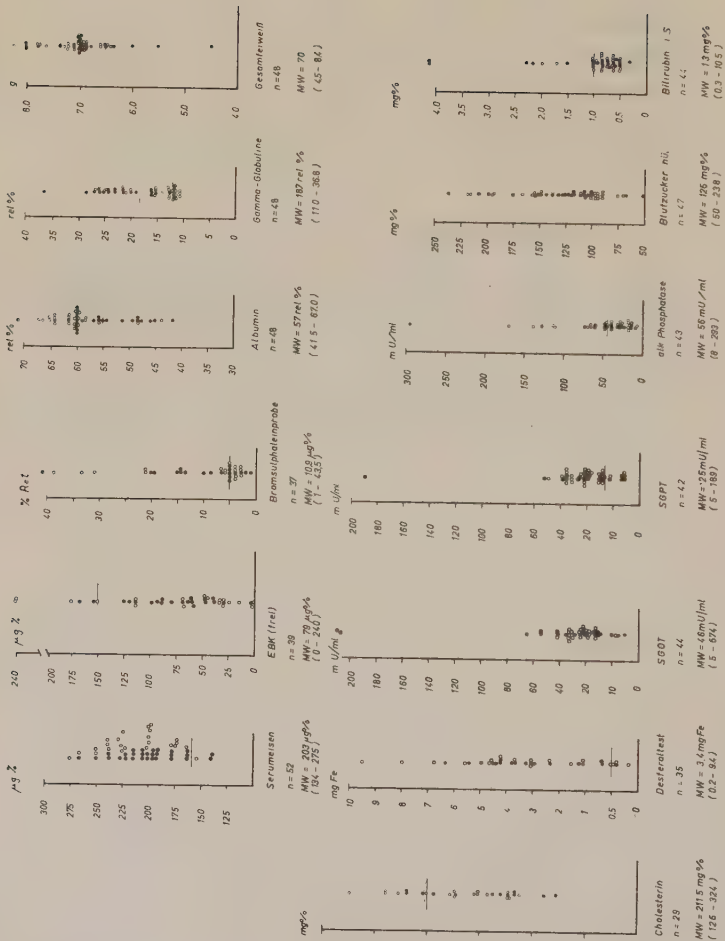
4.1 Diabetestherapie

Der bei 38 (71 %) der untersuchten Hämochromatosekranken bestehende manifeste Diabetes mellitus wurde bei 25 Kranken mit Insulin (Durchschnittsdosis: 48 I.E.), bei 9 mit oralen Antidiabetika und bei 4 allein mit einer Diabetesdiät behandelt. Die Patienten waren unter dieser Therapie gut eingestellt, so daß bei Entlassung bei keinem Behandelten Zucker im Urin nachzuweisen war.

4.2 Aderlaßtherapie (s. Tab. 10)

Bei 24 (45 %) wurde eine Aderlaßbehandlung durchgeführt. Den Patienten wurden bei einer durchschnittlichen Entnahme von 2 x 500 ml Blut/Monat insgesamt im Mittel 12,2 l Blut entzogen.

Die Aderlaßtherapie erstreckte sich durchschnittlich über 5 Jahre.



Tab. 10 Adierätherapie. Vergleich der Laborwerte von behandelten und nicht behandelten Patienten mit Hämochromatose.

○ = Adierätherapie durchgeföhrt
● = Adierätherapie nicht durchgeföhrt

5.0 Diskussion

5.1 Physiologie und Pathophysiologie der Eisenresorption

In der normalen Nahrung befinden sich etwa 10-15 mg Eisen, von dem vom gesunden Mann etwa 1 mg täglich resorbiert wird (97). In der gleichen Größenordnung liegt der tägliche Eisenverlust durch Stuhl (Darmepithel), Urin und Hautepithelien. Die Ausscheidung erfolgt allerdings passiv, so daß die Eisenbilanz über die Resorption reguliert werden muß (35, 47, 49, 59). Eisen kann im gesamten Darm resorbiert werden, die maximale Aufnahme erfolgt jedoch im oberen Duodenum (24), da hier das Eisen, vermutlich bedingt durch das saure Milieu, in eine stabile, besonders resorptionsgünstige Form überführt wird (97).

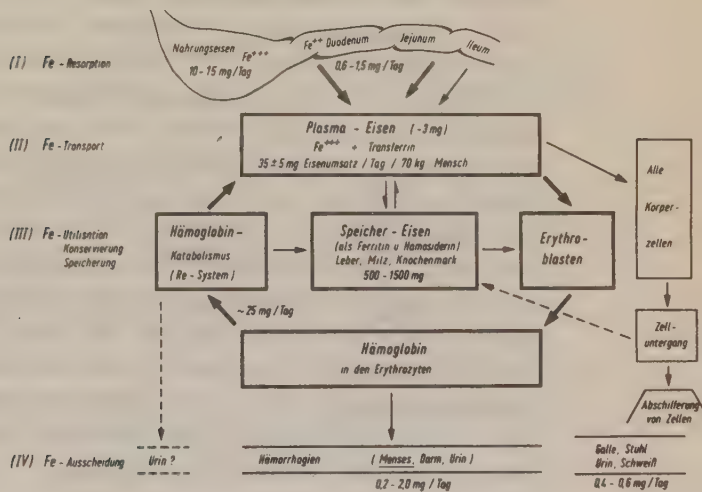


Abb.6 Übersicht über den äußeren(I u.IV) und inneren (II u.III) Eisenstoffwechsel mit quantitativen Angaben zur Resorption,Transport,Utilisation, Speicherung und Ausscheidung des Eisens. (nach Strohmeyer)

In den letzten 25 Jahren wurden zahlreiche Versuche unternommen, den genauen Mechanismus der Eisenresorption zu klären. HAHN (41) und GRANICK (40) nahmen an, daß die Menge des im Darm resorbierten Eisens durch die Menge des in der Darmmucosa vorhandenen Ferritins bzw. Apoferritins reguliert würde. Diese über lange Zeit anerkannte Theorie konnte inzwischen widerlegt werden: Bei einem Angebot unphysiologisch großer Eisenmengen hat dieser Regulationsmechanismus keinen Einfluß mehr. Es konnte gezeigt werden, daß auch bei maximaler Ferritinkonzentration in der Mucosazelle eine erhöhte Eisenresorption stattfindet (113). SMITH et al. sahen eine ansteigende Eisenresorption nach steigenden Eisendosen (91). STROHMEYER (102) vertritt die Ansicht, daß bei niedrigen Eisendosen die Resorption mit Hilfe eines enzymatischen Prozesses abläuft, bei größerem Eisenangebot soll die Eisenaufnahme in die Darmmucosa durch Diffusion in Richtung eines Konzentrationsgradienten erfolgen. CONRAD et al. (17) maßen dem Grad der Eisenbeladung der Mucosazellen des oberen Duodenums die entscheidende Bedeutung zu: Die Eisenresorption richte sich nach dem Eisengehalt der in den Lieberkühnschen Krypten gebildeten Epithelzellen. Dabei soll das Zelleisen im Austausch mit dem Körpereisen stehen und vom Eisenumsatz abhängig sein. Bei erhöhten Eisendepots im Körper enthalten auch die Epithelzellen vermehrt Eisen, und die Resorption aus dem Darm vermindert sich. Bei erniedrigtem Eisengehalt des Gewebes oder gesteigerter Erythropoese tritt eine gesteigerte Eisenresorption ein. Nicht benötigtes Eisen wird mit dem abgeschilferten Darmepithel im Stuhl ausgeschieden.

im Darm in einer unresorbierbaren Form zu halten. Bei einer genetisch bedingten Störung der Gastroferrinbildung käme es dann zu einer erhöhten Eisenresorption. Diese Substanz konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden. Neuere Forschungen ergaben, daß der Eisentransport durch die Mucosazelle in zwei Schritten abläuft: (102). 1. Rascher Durchtritt aus dem Darmlumen durch die Zelle durch Koppelung an eine nicht bekannte Trägersubstanz (102). Diese Substanz wird von einigen Autoren für ein dem Transferrin ähnliches Protein gehalten (50). 2. Bindung des Eisens in der Zelle an Eiweiß, eventuell an Ferritin und Ablagerung in der Zelle oder direkter Weitertransport in das Plasma. Der Transport wird als der die Resorption begrenzende Schritt angesehen. Er wird wahrscheinlich durch die Zellfunktion gesteuert (14). Unresorbiertes Eisen, das als Ferritin in der Zelle gespeichert wird, wird mit der normalen Abschilferung des Darmepithels ausgeschieden. Bei dem Transport durch die Mucosazelle und die spätere Bindung an Apotransferrin scheint das Eisen zu dreiwertigem Eisen oxidiert zu werden; diese Reaktion soll von Caeruloplasmin katalysiert werden. Als Bestätigung für diese Annahme wird angeführt, daß bei Zuständen, die mit schwerem Caeruloplasminmangel einhergehen, in den Mucosazellen des Darmes vermehrt Eisen gefunden wird (119). Der genaue Mechanismus der Eisenresorption ist allerdings trotz zahlreicher Forschungsarbeiten bis heute noch nicht im einzelnen geklärt.

5.2 Faktoren, die die Eisenresorption beeinflussen könnten

5.2.1 Übermäßige Eisenzufuhr und Leberschädigung

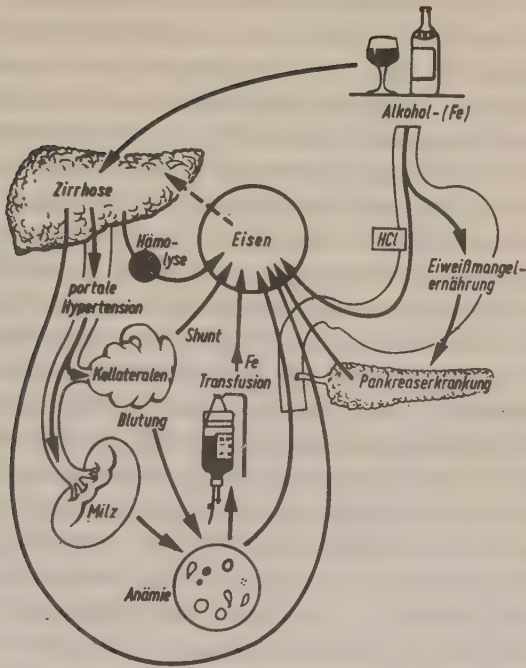


Abb.7 Zusammenstellung aller Faktoren, die ursächlich für die Entstehung einer Eisenspeicherkrankheit von Bedeutung sein können(nach SHERLOCK).

Nachdem erkannt worden war, daß eine erhöhte Eisenzufuhr auch zu einer erhöhten Eisenresorption führt (91), wurden Versuche angestellt, durch Verfüttern einer besonders eisenreichen Nahrung Veränderungen im Sinne einer Hämochromatose herbeizuführen (32, 38). Es kam zwar zu starken Eiseneinlagerungen in der Leber und anderen Organen, aber eine Zirrhose entwickelte sich nicht. Erst durch die Veröffentlichung von GILLMANN und GILLMANN (36) über die Hämosiderose der Bantu-Neger, bei denen auch die Hämochromatose häufiger aufzutreten scheint, ließen sich Zusammenhänge vermuten. Die Lebensgewohnheiten dieses Stammes (Zubereitung von Speisen und Getränken in eisernen Töpfen, Biergenuß und eiweiß-, tryptophan- und vitaminarme Kost)(8), ließen den Schluß zu, daß alle diese Faktoren einen begünstigenden Einfluß auf die Entstehung einer Hämochromatose haben könnten. Die Veröffentlichung gab den Anstoß zu einer Anzahl von experimentellen Untersuchungen mit verschiedenen Mangeldiäten mit und ohne Eisenzusatz (32, 39, 43, 58). Die der Hämochromatose am meisten ähnelnden Organveränderungen konnten durch das Verfüttern von eiweißarmer, fett- und eisenreicher Kost erzielt werden (65-67). Auf Grund dieser Befunde postulierte MAC DONALD (66), daß die Ursache aller Eisenspeicherkrankheiten eine verstärkte exogene Eisenzufuhr verbunden mit einer toxischen Schädigung der Leber sei. Dazu zählte er u.a. Alkoholismus, Virushepatitis und Mangelernährung. Als Quelle der erhöhten Eisenzufuhr sah er Alkohol, eisenreiche Ernährung, eisenreiches Trinkwasser und besondere Gewohnheiten in der Nahrungszubereitung an. Diese Auffassung wurde zunächst auch von anderen Autoren geteilt (68, 82).

GOLDBERG und SMITH (38) stellten auf Grund ihrer Untersuchungen fest, daß eine erhöhte Eisenzufuhr ohne zusätzliche Leberschädigung wahrscheinlich keine pathologisch-anatomischen Veränderungen im Sinne einer Hämochromatose herbeiführen kann. Jedoch wies LISBOA (61) kürzlich nach,

daß die parenterale Gabe von Eisendextran oder Eisensorbitol über mehrere Monate und Jahre bei Hunden ein der Hämochromatose ähnliches Bild erzeugen kann. Es muß jedoch festgehalten werden, daß durch die i.v. Injektionen der regulierende enterale Resorptionsmechanismus "umgangen" wurde (39). JANDL et al. (51) berichten von einem Alkoholiker, der wegen Malaria mit Eisenpräparaten behandelt wurde. Auf Grund des Alkoholismus kam es zu einer chronischen Mangelernährung. Bei diesem Patienten entwickelte sich ein Krankheitsbild, das von der Hämochromatose nicht zu unterscheiden war. KALK (53) fand unter 19 Kriegsheimkehrern, die in der Gefangenschaft eine Hungerdystrophie gehabt hatten, 3 Hämochromatosekranke. Die eigenen Beobachtungen zeigten folgendes Ergebnis: 14 Patienten hatten lange vor Ausbruch der Hämochromatose eine Schädigung der Leber durch infektiöse Hepatitis oder Mangelernährung erlitten, 1 Patient war wegen einer Anämie mit Eisenpräparaten über mehrere Jahre behandelt worden, und 1 Patient hatte über einen Zeitraum von 7 Jahren 11 l Blut wegen hämolytischer Anämie durch Transfusionen erhalten. Diese doch relativ geringe Anzahl von 16 Patienten (30 %) läßt zwar die Vermutung zu, daß obengenannte Faktoren einen begünstigenden Einfluß auf die Entwicklung einer Hämochromatose haben könnten, läßt aber in Übereinstimmung mit anderen Autoren (30, 76, 90, 97) eine entscheidende pathogenetische Rolle dieser Faktoren als unwahrscheinlich erscheinen.

5.2.2 Exokrine Pankreasfunktion

Schon TAYLOR (107) wies in den dreißiger Jahren auf die Bedeutung des Pankreassekretes für die Regulation der Eisenresorption hin. Nach Unterbindung des Pankreasganges oder Pankreatektomie bei Katzen entwickelte sich bei den Versuchstieren eine erhebliche Häm siderose der Leber und anderer Organe. Es trat jedoch keine Zirrhose oder Fibrose auf. Auch nach toxischer Schädigung des

Pankreas zum Beispiel durch Äthionin kam es zu gesteigerter Eisenresorption und Häm siderose (38). Die vermehrte Eisenresorption bei Pankreatitiskranken normalisierte sich durch Fermentgaben (20-22). Diese Beobachtungen ließen einen Zusammenhang zwischen gestörter exokriner Pankreasfunktion und primärer Hämochromatose vermuten. In der Tat wurde auch bei neueren Untersuchungen von Hämochromatosekranken eine Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion gefunden (37); es konnte allerdings kein direkter Zusammenhang zwischen Eisenresorption und Pankreasfunktion festgestellt werden (103). Auffällig ist bei Hämochromatosekranken die erhöhte Ausschüttung von Pankreassaft nach Sekretin-Stimulation (97), der wahrscheinlich aus der Leber stammt. Die Ursache dafür ist noch nicht geklärt. GRACE u. POWELL (39) diskutieren Inhibitor-Faktoren für die Eisenresorption im Pankreassaft: 1. Ein eisenbindendes Protein oder Polypeptid, das auf Grund seines hohen Molekulargewichts nicht resorbiert werden kann. 2. Bicarbonat, welches die Eisenlöslichkeit durch Schaffung eines alkalischen Milieus verschlechtert. Bei 3 Patienten des eigenen Krankengutes konnte im Rahmen einer klinischen Untersuchung (STROHMEYER, KUNI, BORCHERS, GOEBELL) (103) eine erhebliche Störung der exokrinen Pankreasfunktion festgestellt werden. Es ließ sich aber auch bei ihnen kein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Funktionsstörung des Pankreas und der Erhöhung der Eisenresorption nachweisen.

5.2.3 Alkoholabusus (s. Abb. 2, S. 9)

Da alkoholische Getränke lebertoxisch wirken können (70, 96) und z.T. viel Eisen enthalten können (82), ist eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Hämochromatose denkbar. So fand MÜHLER (76) bei 22 % seiner Patienten mit Hämochromatose erhöhten Alkoholkonsum und MARBLE u. STEINKE (69) sogar bei 54,7 %. Im eigenen Krankengut war bei 32 % eine vermehrte Alkoholfzufuhr zu erfragen.

POWELL (85) stellte bei Alkoholikern eine höhere Eisenspeicherung in der Leber als bei Nichttrinkern fest. CHARLTON u. Mitarbeiter (15) beobachteten, daß Alkohol die Resorption von 3-wertigem Eisen vergrößert, aber keinen Einfluß auf die Resorption von 2-wertigem und Hämoglobineisen hat. Sie sahen den Grund hierfür in einer erhöhten Stimulation der Magensäuresekretion, die die Eisenresorption zu steigern vermag. Durch das im oberen Duodenum entstehende saure Milieu soll das Eisen in eine stabile und resorptionsgünstigere Form gebracht werden. Diese Ergebnisse konnten von anderen Autoren nicht bestätigt werden (81, 90, 106). Neuere Untersuchungen schwedischer Autoren (64) konnten sogar zeigen, daß die Eisenablagerungen in der Leber bei chronischen Trinkern ohne Zirrhose vermindert sind. In der eigenen Beobachtung hatten 15 (88 %) von 17 Patienten, die regelmäßig Alkohol zu sich nahmen, starke Eiseneinlagerungen in der Leber; bei den restlichen 35 Patienten, die nur selten oder überhaupt keinen Alkohol zu sich nahmen, konnte nur in 24 Fällen (68 %) eine schwere Eisenablagerung in der Leber festgestellt werden. Wenn auch die Rolle des Alkohols bei der Eisenresorption noch nicht geklärt ist, so ist doch die schädigende Wirkung auf Leber, Pankreas und andere Organe unumstritten (70). Aus diesem Grunde ist für die Therapie der Hämochromatose Alkoholkarenz ratsam (104).

5.2.4 Genetische Ursache der Hämochromatose

Die idiopathische Hämochromatose ist eine Stoffwechselerkrankung, die mit einer erhöhten Eisenresorption über die Darmmucosa einhergeht (105). Die Ursache dieser Störung wird von vielen Autoren in einer genetisch bedingten "Dysfunktion" der Darmschleimhaut gesehen (3, 5, 9, 39, 52, 59, 60, 72, 86, 89, 97, 100, 108, 109). Die Erkrankung tritt häufiger bei Brüdern bzw. Zweillingen als in der Ascendens und Descendens (1-2 %) auf (39, 49, 100). Der genaue Vererbungsmodus bei der idiopathischen Hämochromatose ist noch nicht geklärt.

chromatose ist jedoch noch nicht bekannt (5, 39, 86, 97). LANGE u. ENDLER (60) nahmen zumindest für die Hyper-siderämie, die sie in Familien mit Hämochromatose auch bei Nichterkrankten fanden, eine einfache Dominanz mit regelmäßiger Penetranz an. Gegen eine einfache Dominanz der Gesamterkrankung spricht nach ihrer Auffassung das Fehlen von eindeutigen Krankheitsmanifestationen in Folge-generationen. Fragen der Penetranz und der Expressivität sowie der möglichen Bedeutung exogener Faktoren werden von ihnen diskutiert und auch die Möglichkeit einer kombinierten Störung durch Zusammentreffen verschiedener Erbanlagen. MIKUZ et al. (72) nahmen einen autosomal dominanten Erbgang an, der allerdings nach THALER (108) variable Expressivität zeigen soll. BOTHWELL und Mitarbeiter (9) vermuten eine inkomplette Penetranz mit variabler Expressivität. Einen intermediären Vererbungstyp diskutierten STROHMEYER (97) und WALKER (109). SCHEINBERG (86) nahm an, daß klinisch manifeste Hämochromatose nur bei Patienten auftritt, die homozygot für ein abnormales Paar autosomaler Gene seien, während bei Heterozygoten die Erkrankung nicht in Erscheinung trete. Als stärkstes Argument für die vererbliche Natur der idiopathischen Hämochromatose wird das gehäufte Auftreten der Erkrankung in einzelnen Familien angeführt (1, 3, 5, 12, 23, 25, 33, 34, 39, 45, 52, 54, 55, 59, 60, 62, 72, 89, 99, 93, 109, 110). So berichtete FRISCH (34) im Jahre 1922 über Hämochromatose bei Geschwistern. Weitere Berichte dieser Art folgten (1, 33, 62, 109). Andere Autoren beobachteten bei Verwandten von Hämochromatosekranken verschiedene Grade von krankhaften Veränderungen, die von einer leichten Erhöhung des Serumeisenspiegels bis zum Vollbild der Erkrankung reichten (39). LANGE u. ENDLER (60) fanden bei einer großen Anzahl von Geschwistern Hämochromatosekranker und bei 20-30 % der Descendenten eine Hypersiderämie. Auch anderen Untersuchern (5, 45, 60, 90, 99) fiel die hohe Rate von Blutsverwandten mit erhöhtem Serumeisen-

spiegel auf. STOCKS u. POWELL (93) fanden bei 24 % ihrer Patienten mit Hämochromatose einen Diabetes mellitus in der Familie. WEGENER (110) beobachtete 1928 eine Häufung von Leberleiden in einer Familie mit Hämochromatose. MÜHLER (76) berichtete von Patienten mit Hämochromatose, in deren Familienanamnese in 22 % Alkoholismus und "Leberleiden" bekannt waren. Auch im eigenen Krankengut fanden sich deutliche Hinweise auf den erblichen Charakter der primären idiopathischen Hämochromatose: 27 Patienten (51 %) gaben in ihrer Familienanamnese bei insgesamt 61 Verwandten Teilsymptome dieser Erkrankung an; die Symptome waren zum Teil kombiniert. Bei 32 Verwandten bestand ein Diabetes mellitus, bei 26 eine "Lebererkrankung", 6 hatten "Herzerkrankungen", und bei weiteren 5 war eine dunkle Hautverfärbung aufgefallen. Eine Erhöhung des Serumeisenspiegels war nur bei 10 Verwandten bekannt. Dieser im Vergleich mit anderen Veröffentlichungen geringe Prozentsatz läßt sich dadurch erklären, daß nur bei 3 Patienten genauere Familienuntersuchungen durchgeführt werden konnten. Alkoholismus war nur bei 3 Verwandten angegeben worden (siehe dazu Tab. 3, S. 8). Diese Befunde lassen in Übereinstimmung mit anderen Autoren die Vermutung zu, daß es sich bei der primären idiopathischen Hämochromatose um eine erbliche Erkrankung handelt. Zu denken wäre an einen der Thalassämie ähnlichen dominanten Vererbungsmodus. Bei dieser Erkrankung gibt es eine schwere homozygote und eine milde heterozygote Verlaufsform. So ist es auffällig, daß von den 3 an den unmittelbaren Folgen der Hämochromatose verstorbenen Patienten im eigenen Krankengut 2 unter 45 Jahre alt waren (s. Tab. 2, S. 6). Auch in der Literatur werden Fälle von besonders ungünstigen jugendlichen Verlaufsformen beschrieben (7, 29, 71). Es ist noch unklar, ob Verwandte mit Teilsymptomen der Hämochromatose, also einer leichten Verlaufsform, heterozygot sind oder es sich bei ihnen um den homozygoten Zustand im Anfangsstadium handelt (39). Hierüber könnten nur Verlaufsbeobachtungen über lange Zeit Auskunft geben.

5.2.5 Zusammenfassung

Abschließend kann gesagt werden, daß die Ätiologie und Pathogenese der primären idiopathischen Hämochromatose auch heute noch ungeklärt ist. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich um einen noch nicht genau definierten genetischen Defekt im Mechanismus der Eisenresorption. Eine exogene Schädigung als Hauptursache für die Entstehung dieser Erkrankung ist weniger wahrscheinlich, da es noch nicht gelungen ist, eine echte Hämochromatose experimentell zu erzeugen. Allerdings muß angenommen werden, daß starker Alkoholgenuß oder eine infektiöse Schädigung der Leber die anlagebedingte Entwicklung dieser Erkrankung beschleunigen.

5.3 Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse

5.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Geschlechtsverhältnis bei der Hämochromatose wird in der Literatur mit 10-20:1 angegeben (7, 46, 54, 59, 69, 97). Auch im eigenen Krankengut kamen auf 49 Männer 4 Frauen, was einem Verhältnis von 12:1 entspricht (s. Abb. 1, S. 7). Das Durchschnittsalter betrug bei den Männern 49,8, bei den Frauen 56,5 Jahre. Diesen Altersdurchschnitt findet man auch bei anderen Autoren (59, 69, 97). Es wurden aber auch schon Hämochromatosen in sehr viel früherem Lebensalter beschrieben (12, 29). Der jüngste Patient in dieser Aufstellung mit histologisch gesicherter Hämochromatose war 27 Jahre alt. Das höhere Manifestationsalter bei der Frau wird mit den physiologischen Blut- und damit Eisenverlusten bei Menstruation, Geburt und Laktation begründet (59). So fanden FINCH u. FINCH (33) bei jungen Frauen mit Hämochromatose in 50 % der Fälle fehlende oder schwache Monatsblutungen. MIELKE (71) beobachtete bei Frauen mit primärer Amenorrhoe einen früheren Ausbruch der Hämochromatose. Auch im eigenen Krankengut wurde eine Frau mit primärer Amenorrhoe bei Aplasia

uteri beobachtet, bei der die Hämochromatose im Alter von 51 Jahren manifest wurde.

5.3.2 Initialsymptome oder -erkrankungen (s. Abb. 3, S. 11)

Als echtes objektives Frühsymptom der Hämochromatose kann eigentlich nur die Erhöhung des Serumeisens bezeichnet werden (56), da das Auftreten von Symptomen oder Beschwerden bereits einen Zustand massiver Eiseneinlagerung mit Störung der Organfunktion anzeigt (56, 76, 77). Häufig klagen die Patienten über Schwäche, Müdigkeit und Gewichtsabnahme (1, 7, 33, 97), also über Beschwerden, wie sie im Anfangsstadium von Diabetes mellitus oder Lebererkrankungen bekannt sind. So fanden BOTHWELL u. FINCH (8) bei 47 % ihrer Patienten einen Diabetes mellitus, bei 46 % Schwächegefühl und bei 44 % Gewichtsabnahme als erstes Symptom der Hämochromatose. Als weitere häufige Frühsymptome werden in der Literatur genannt: Herzbeschwerden wie Belastungsinsuffizienz und Rhythmusstörungen (2), dunkle Hautpigmentierung (8, 97), Oberbauchschmerzen (7), Gelenkschmerzen (97) und Nachlassen von Libido und Potenz (97). Diesen Beobachtungen entsprachen auch die Ergebnisse dieser Untersuchung: Bei 15 Kranken (28 %) trat als erstes Teilsymptom der Hämochromatose ein Diabetes mellitus mit den typischen Beschwerden wie Adynamie (21 %), starker Durst (15 %) und erheblicher Gewichtsabnahme (13 %) auf. Bei 10 Kranken (19 %) wurde die Hämochromatose bereits bei der ersten Untersuchung entdeckt. Bei 9 Patienten (17 %) war eine Lebererkrankung erstes hinweisendes Symptom. 8 Kranke (15 %) klagten über starke Bauchschmerzen. Herz- und Gelenksbeschwerden wurden in 11 % der Fälle als Initialsymptom gefunden. Eine auffallend dunkle Hautverfärbung oder eine Verminderung der Potenz führten nur 4 (8 %) Patienten bzw. 1 (2 %) Patient zum Arzt.

5.3.3 Organbefunde

5.3.3.1 Lebererkrankung

Das wichtigste Leitsymptom der primären idiopathischen Hämochromatose ist neben der Erhöhung des Serumeisenspiegels die Lebererkrankung, die bei allen Hämochromatosekranken beobachtet wird (1, 7, 8, 10, 12, 13, 33, 46, 56, 57, 59, 69, 76, 77, 80, 89, 94, 97, 102, 108, 109, 114). Auch im eigenen Krankengut waren alle Patienten (100 %) leberkrank. Die Leber ist meist vergrößert und hart (7, 59, 97, 109). Dieser Befund kann schon im Frühstadium der Erkrankung erhoben werden und sollte in Verbindung mit einem Diabetes mellitus und Hautpigmentierungen an eine Hämochromatose denken lassen (59). Bei den hier untersuchten Patienten war bei 47 (89 %) die Leber tastbar vergrößert und konsistenzvermehrt. Im Spätstadium der Hämochromatose treten zusammen mit der Leberzirrhose Leberhautzeichen wie Palmarerythem, Spinnenangiome, Weißfleckung der Haut und Weißnägel auf (7, 33, 59, 97, 109). Diese Zeichen waren bei 19 (36 %) Kranken des hier beobachteten Krankengutes aufgetreten. Eine Milzvergrößerung wird in 40-60 % der Fälle gesehen (7, 46, 69, 97, 114). Dies konnte in der eigenen Beobachtung nicht bestätigt werden: In Übereinstimmung mit den Befunden WALKER's (109) trat eine Splenomegalie nur bei 8 Patienten (15 %) auf. Im eigenen Krankengut konnten bei 17 Kranken (32 %) Zeichen des portalen Hochdruckes wie Ösophagusvarizen und Ascites festgestellt werden. Diesen Prozentsatz fanden auch MARBLE u. STEINKE (69) und FAIRBANKS und Mitarbeiter (7) in ihren Untersuchungen, während LANGE (59) und WALKER (109) diese Komplikationen nur sehr selten bei der Hämochromatose beobachten konnten. Natürlich hängt die Feststellung einer portalen Hypertension auch vom Zeitpunkt der Diagnose ab.

5.3.3.2 Biopsie und Laparoskopie

Eisenablagerungen werden bei der Hämochromatose in fast allen Organen des Körpers in verschieden hoher Konzentra-

tion gefunden. Dies erklärt auch die Vielfalt der Symptome bei dieser Erkrankung (7, 8, 57, 97, 99).

5.3.3.2.1 Leberbiopsie

Da die stärksten Ablagerungen in der Leber gefunden werden (8, 57, 99), gelingt der sicherste Nachweis einer Hämochromatose mit Hilfe der Biopsie mit und ohne Laparoskopie. Besteht eine Hämochromatose, so werden in den Leberzellen und im RHS besonders in der Läppchenperipherie stärkste Eiseneinlagerungen gefunden. Hinzu kommt je nach Schweregrad der Erkrankung eine Fibrose oder Zirrhose, die meist vom kleinknotigen Typ ist (97). Auch in der eigenen Untersuchung wurde bei 42 Patienten eine Leberbiopsie vorgenommen. Es konnte bei 39 Kranken (95 %) eine Häm siderose verschiedener Schweregrade nachgewiesen werden (s. dazu Tab. 7, S. 19).

5.3.3.2.2 Laparoskopie

Die bei 30 Patienten durchgeführte Laparoskopie ergab in 28 Fällen (93 %) einen makroskopisch sichtbaren pathologischen Leberbefund (siehe dazu Tab. 8, S. 20). Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der obengenannten Autoren.

5.3.3.2.3 Haut- und Magenschleimhautbiopsie

Auch Haut- und Magenschleimhautbiopsie oder Knochenmarksausstrich könnten zur Diagnosestellung der Hämochromatose herangezogen werden (7). Die bei 9 Patienten (17 %) durchgeführte Haut- oder Magenschleimhautbiopsie ließ in allen Fällen eine verstärkte Eiseneinlagerung erkennen.

5.3.3.2.4 Sternalpunktion

Im Gegensatz zu BOTHWELL u. FINCH (8), die bei ihren Patienten stärkste Eiseneinlagerungen im Knochenmark fanden, konnte bei den hier beobachteten Patienten nur in

4 (36 %) von 11 Fällen ein solcher Befund erhoben werden, was aber methodisch mitbedingt sein könnte.

5.3.3.3 Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus wird bei Hämochromatose in verschiedenen hohem Prozentsatz gesehen: CREUTZFELDT (18) 30 %, ALTHAUSEN (1) 39 %, HEILMEYER (46) 80 %, MÜHLER (76, 77) 72 %, LANGE (59) 70-80 %, MÜTING et al. (80) 77 %, SHELDON (89) 78 %, FAIRBANKS et al. (7) 80 %, BOTHWELL et al. (8) und MARBLE u. STEINKE (69) 100 %. Bei den hier untersuchten Patienten lag in 71 % der Fälle ein manifester und in 11 % ein subklinischer Diabetes vor. Bei nur 6 Patienten wurde keine sichtbare Störung des Kohlenhydratstoffwechsels festgestellt. Die familiäre Diabetesbelastung lag im eigenen Krankengut bei 31 %; dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von STOCKS u. POWELL (93) und DYMCK u. WILLIAMS (25) gut überein, die bei 24 bzw. 25 % ihrer Hämochromatosepatienten eine familiäre Diabetesbelastung fanden.

Als Ursache für die Entstehung des Diabetes mellitus bei Hämochromatose werden verschiedene Faktoren wie Schädigung der Inselzellen durch erhöhte Eiseneinlagerung in das Pankreas (25) oder Auslösung des Diabetes durch chronische Lebererkrankung bzw. Leberzirrhose (93) diskutiert. BEHR (6) kommt in seiner Dissertation mit dem z.T. gleichen Krankengut über sekundären Diabetes bei Hämochromatose zu dem Ergebnis, daß der Diabetes mellitus wahrscheinlich in erster Linie genetisch bedingt ist. Starke Eiseneinlagerungen in das Pankreas sowie die Leberzirrhose können aber Ursache für eine verminderte Insulinempfindlichkeit sein.

Diabeteskomplikationen werden bei der Hämochromatose ebenso gesehen wie beim primären hereditären Diabetes mellitus (26). Die früher geäußerte Ansicht, daß bei der idiopathischen Hämochromatose keine Diabeteskomplikationen auftreten, ist nicht haltbar. Diese Auffassung war darin begrün-

det, daß die Fünfjahresüberlebensrate bei unbehandelten Hämochromatosepatienten nur 12 % betrug (112). Durch die Einführung der Aderlaßtherapie konnte aber die Fünfjahresüberlebensrate der Hämochromatose auf fast 90 % gesteigert werden (104), so daß in neuerer Zeit auch Fälle mit schon über lange Zeit bestehendem Diabetes mellitus bei Hämochromatose untersucht werden konnten. DYMOCK (26) sah bei 115 Patienten mit Hämochromatose bei 22 % diabetische Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Im eigenen Krankengut traten bei 11 % der Patienten diabetische Spätschäden ein. 5 Patienten wiesen eine diabetische Retinopathie und 1 Patient eine diabetische Polyneuropathie auf. Der Diabetes bestand bei diesen Patienten durchschnittlich 11 Jahre $\pm$ 6 Jahre.

Das Auftreten von Insulinresistenz bei Hämochromatose wird in der Literatur mehrfach beschrieben (18, 19, 31, 59, 92). Auch in der eigenen Untersuchung traten 2 Fälle von Insulinresistenz auf, bei denen der Diabetes auch mit hohen Insulindosen nicht befriedigend eingestellt werden konnte und die antikörperbedingte Bindungskapazität für Rinder- und Schweineinsulin stark erhöht war. Die Therapie des Diabetes mellitus in der eigenen Serie ist auf Tabelle 4, S. 15, dargestellt. Sie unterschied sich nicht von der bei genuinem Diabetes mellitus.

5.3.3.4 Herzerkrankung

FINCH u. FINCH (33) sahen in ihrem Bericht über 700 Fälle von Hämochromatose Herzkomplicationen als dritthäufigste Todesursache. Auch andere Autoren (7, 13, 29, 33, 46, 59, 76, 79, 99, 109) fanden eine hohe Herzerkrankungsrate bei dieser Erkrankung. Im eigenen Krankengut zeigten sich bei 35 Patienten (67 %) pathologische Veränderungen im EKG oder Zeichen der Herzinsuffizienz. Die kardialen Komplikationen werden durch massive Eiseneinlagerungen in den Herzmuskel verursacht (7, 10). BUJA u. ROBERTS (13) fanden die größten Ablagerungen in der Ventrikelmuskula-

tur, stellten jedoch fest, daß der Grad der Eiseneinlagerung in den Vorhöfen mit der Schwere der elektrokardiographischen Veränderungen korreliert ist. FAIRBANKS et al. sahen die Ursache der Herzinsuffizienz bei Hämochromatose in einer Erstarrung des Myocards durch fibrotische Veränderungen der Herzmuskelfasern (7). Die häufigsten EKG-Veränderungen sind supraventrikuläre Extrasystolen; aber auch AV-Überleitungsstörungen bis zum kompletten Block und ventrikuläre Extrasystolen werden festgestellt (109). Im eigenen Krankengut traten bei 30 Patienten (57 %) elektrokardiographische Veränderungen auf, die auf eine Myocardschädigung schließen lassen. In 26 Fällen (49 %) fanden sich Störungen des Herzrhythmus oder der Erregungsausbreitung (siehe dazu Tabelle 5, S. 17). Die Veränderungen im EKG waren teilweise kombiniert. In 31 Fällen (58 %) wurden von den Patienten Beschwerden wie Belastungsdyspnoe, Stenocardie und Herzschmerzen angegeben. Herzrhythmusstörungen scheinen bei jüngeren Patienten häufiger zu sein und werden als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet (7, 109). In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1967 werden 4 junge Hämochromatosekranke beschrieben, die alle im Alter zwischen 19 und 28 Jahren an Herzversagen starben (29). Im eigenen Krankengut war nur 1 Patient unter 30 Jahre alt. Er hatte Zeichen einer Herzerkrankung wie Ruhetachykardie und Belastungsdyspnoe. Elektrokardiographisch war allerdings außer der oben angeführten Tachykardie kein krankhafter Befund zu erheben.

5.3.3.5 Hautpigmentierung

Die dunkle Hautpigmentierung ist ein Kardinalsymptom der idiopathischen Hämochromatose (12, 57, 89, 97, 102). Ihre Häufigkeit wird in der Literatur zwischen 80-95 % aller Fälle angegeben (7, 8, 46, 69, 76, 77, 109). Auch im eigenen Krankengut zeigten 77 % der Patienten dieses typische Symptom. Die Hauptlokalisation der Überpigmentierung wurde

bei diesen Patienten an den typischen Körperstellen wie Gesicht, Nacken, Streckseite der Arme, Handlinien, Mamil-
len, Genital- und Perinealregion und Mundschleimhaut ge-
sehen. Diese Lokalisation wird auch von anderen Autoren
bei der Hämochromatose beschrieben (7, 97, 109). BOTHWELL
u. FINCH (8) fanden bei 33 % ihrer Patienten als erstes
hinweisendes Symptom eine dunkle Hautpigmentierung. In
der hier vorgelegten Untersuchung war nur bei 4 Patien-
ten (8 %) ein dunkles Hautkolorit als Frühsymptom aufge-
treten. Die dunkle Hautverfärbung bei Hämochromatose wird
durch Melaninablagerungen in der Haut hervorgerufen. Eisen-
einlagerungen finden sich in den tieferen Hautbezirken
besonders um die Schweißdrüsen (wichtig für die Haut-
biopsie) (109). Der genaue pathophysiologische Mechanis-
mus der Überpigmentierung bei Hämochromatose ist bisher
noch unklar, aber es wurde schon ein völliger Rückgang
der Hautverfärbung nach Aderlässen beschrieben (109).

5.3.3.6 Gelenkerkrankung

Auf eine Häufung von Gelenkerkrankungen bei idiopathischer
Hämochromatose wurde zuerst von SCHUHMACHER (88) hingewiesen.
Seitdem wird diese bisher wenig beachtete Komplikation mehr beobachtet.
Die Gelenkerkrankung manifestiert sich häufig als "serologisch negative progressive Poly-
arthritis" (97) der kleinen Gelenke. Sie befällt meist
zuerst die Metacarpophalangeal- oder Interphalangealge-
lenke der Hand, seltener werden Knie oder Fußgelenke be-
troffen. Die Häufigkeit wird in der Literatur zwischen
25-60 % angegeben (7, 109). Im eigenen Krankengut wurden
nur bei 21 % der Patienten Gelenkbeschwerden beobachtet.
Die Gelenkbeteiligung soll nach STROHMEYER (97) besonders
bei unter 50jährigen Patienten ein wichtiges Frühsymptom
der Hämochromatose sein. Dies konnte auch in der eigenen
Untersuchung bestätigt werden: Alle Patienten, bei denen
Gelenkschmerzen als erstes Symptom der Hämochromatose
aufgetreten waren, waren unter 50 Jahre alt (im Durch-

schnitt 43 Jahre). Der bevorzugte Befall der kleinen Gelenke erinnert an die progressive Polyarthrititis. Es konnten aber durch röntgenologische Untersuchungen bei Hämochromatosekranken keine für diese Erkrankung spezifischen Veränderungen an den kleinen Gelenken nachgewiesen werden (27). Serologische Befunde der progressiven Polyarthrititis fehlen bei der Hämochromatose. Die Pathogenese dieser Gelenkerkrankung ist noch unbekannt. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Eisenablagerung und Gelenkschädigung (109). Biopsische Untersuchungen der Synovialschleimhaut zeigten eine Zottenhyperplasie und Hyperplasie der Synovialzellen mit Eisenablagerungen, die jedoch nach Aderlüssen verschwanden. Trotzdem konnte WALKER (109) feststellen, daß Gelenkschmerzen oft während oder nach Aderlaßbehandlung erstmals auftraten. Dies schließt nach seiner Meinung eine wichtige Rolle des Eisens bei der Entstehung dieser Komplikation nicht aus, da er auch bei Patienten mit sekundärer Häm siderose Gelenkerkrankungen beobachtet hatte.

5.3.3.7 Arteriosklerose und Hämochromatose (s. Tab. 6, S. 18)

Bei 19 Patienten (36 %) wurden deutliche Zeichen der Arteriosklerose festgestellt. Die Patienten waren im Durchschnitt 56 Jahre alt (40-77 Jahre). Bei 16 Kranken (84 %) von 19 Patienten mit Arteriosklerose bestand ein Diabetes mellitus. Im Gegensatz zu MÜHLER (76) und SHELDON (89), die bei ihren Patienten mit Hämochromatose nur selten eine Hypertonie fanden, hatten im eigenen Krankengut 12 (36 %) von 33 untersuchten Patienten einen erhöhten Blutdruck. Bei 7 (24 %) von 29 untersuchten Patienten bestand eine Hypercholesterinämie, die allerdings im Durchschnitt nicht sehr ausgeprägt war: 278 (255-324) mg%.

5.3.3.7 Endokrine Störungen

Adynamie, dunkle Hautpigmentierung, Ausfall der Sekundärbehaarung und Genitalatrophie, verbunden mit Libido- und Potenzverlust, werden bei der idiopathischen Hämochromatose als Zeichen der gestörten endokrinen Funktion häufig gefunden (7, 8, 59, 94, 97, 109). Die Häufigkeit dieser Symptome schwankt zwischen 20-70 % (7, 8, 109). Im eigenen Krankengut fand sich bei 38 % aller Patienten ein deutlicher Hinweis auf eine endokrine Dysfunktion, die sich besonders in Hodenatrophie und Störung der Potenz äußerte. Diese früh auftretende und häufige Komplikation der Hämochromatose ist wahrscheinlich durch Eiseneinlagerung in die Hypophyse bedingt, da niedrige Plasma- und Uriningonadotropinwerte, die bei Hämochromatosekranken gemessen wurden, gut mit dem Ausmaß der Genitalatrophie korrelierten (95). STOCKS (94) fand bei 15 Hämochromatosekranken in 9 Fällen eine Beteiligung der Hypophyse, konnte allerdings keine direkte Relation zu dem Grad der Lebererkrankung oder der Störung des Eisenstoffwechsels feststellen. SHELDON (89) gelang es in fast allen Fällen, in den Hypophysen gestorbener Hämochromatosekranker Eisen nachzuweisen.

5.4 Laborbefunde (s. dazu Tabelle 9, S. 24)

5.4.1 Eisenstoffwechsel

5.4.1.1 Serumeisen

Das Serumeisen ist bei der unbehandelten primären idiopathischen Hämochromatose regelmäßig über den Normalwert von $140 \pm 40 \mu\text{g\%}$ erhöht (48, 96, 97). FINCH u. FINCH (33) und MÜHLER (77) fanden eine Hypersiderämie bei 81 % bzw. 75 % ihrer beobachteten Fälle. Ein plötzlicher Abfall des Serumeisens bei Hämochromatose ist immer verdächtig auf ein primäres Lebercarcinom (102).

5.4.1.2 Freie und totale Eisenbindungskapazität

Ein wichtiges Kriterium für die Diagnose der primären Hämochromatose ist die Bestimmung der freien Eisenbindungskapazität, die bei dieser Erkrankung immer stark erniedrigt oder vollkommen abgesättigt gefunden wird. Dabei ist die totale Eisenbindungskapazität normal oder leicht erniedrigt (44, 83, 87, 96, 97, 101).

5.4.1.3 Eisenresorption

Die Eisenresorption ist im Anfangsstadium der Erkrankung oder nach Aderlässen stark erhöht, im fortgeschrittenen Stadium kommt es durch die Überfüllung der Eisendepots im Körper wieder zu einer Erniedrigung oder Normalisierung (84, 87, 96, 98).

Auch die hier untersuchten Patienten zeigten in einem hohen Prozentsatz die für die Hämochromatose typischen Veränderungen des Eisenstoffwechsels: 94 % der Kranken hatten einen stark erhöhten Serumeisenspiegel, bei 90 % war die freie Eisenbindungskapazität stark erniedrigt und die totale Eisenbindungskapazität im unteren Normbereich oder leicht erniedrigt. Die Eisenresorption war bei 90 % der untersuchten unbehandelten Patienten mittelgradig bis stark erhöht.

5.4.1.4 Desferal-Test

Der Desferal-Test gilt als besonders zuverlässig zur Erkennung der primären Hämochromatose (78). Er ist auch zur Abgrenzung gegen sekundäre Häm siderosen sehr gut geeignet, da bei Hämochromatose eindeutig höhere Werte gemessen werden als bei sekundären Häm siderosen (78, 97). Die Ergebnisse liegen bei der Hämochromatose meist über 4-6 mg Eisen / 6 h-Urin (97). MÜHLER (77) fand bei seinen Patienten sogar einen Durchschnitt von 11,8 mg Eisen / 6 h-Urin. In der eigenen Untersuchung lagen die Durchschnittswerte bei 80 % der untersuchten Patienten über

4 mg Eisen /6h-Urin. Bei den restlichen 20 % lagen die Durchschnittswerte nur gering unter dieser Marke.

5.4.2 Hämatologische Befunde

Die hämatologischen Befunde tragen zur Diagnosestellung der Hämochromatose nichts bei, sie werden meist normal gefunden (7, 33, 97). Auch im eigenen Krankengut konnten (außer einer Thrombopenie bei einer Patientin) keine pathologischen Befunde erhoben werden.

5.4.3 Leberfunktionsproben

Die Leberfunktion ist bei der primären Hämochromatose trotz der oft erheblichen pathologisch-anatomischen Veränderungen noch lange normal oder nur geringfügig gestört (7, 8, 54, 97, 109) und erst im Endstadium der Erkrankung deutlich eingeschränkt. Die Leberfunktionsproben zeigen keine für die Hämochromatose typische Konstellation (102). Die Bromsulphaleinprobe, die als empfindlicher Test für die Leberfunktion angesehen wird (80, 99), war bei FINCH u. FINCH (33) und MÜHLER (76) in 42 % bzw. 83 % pathologisch. Die Transaminasen sind bei der Hämochromatose ebenfalls nur leicht bis mittelgradig erhöht (101, 109). Eine Erhöhung des Serumbilirubins wird selten gesehen (1, 33, 59). Die Elektrophorese zeigt keine für die Hämochromatose typischen Eiweißverschiebungen, allenfalls wird die für die Leberzirrhose typische Verminderung des Gesamteiweißes und Albumins und eine γ -Globulinvermehrung gefunden (1, 8, 59). Auch die alkalische Phosphatase ist bei der Hämochromatose nur selten und meist nur unwesentlich erhöht (33, 101).

Diese Feststellungen in der Literatur können in der eigenen Untersuchung im wesentlichen bestätigt werden: SGOT und SGPT waren zwar bei 91 bzw. 83 % der untersuchten Patienten erhöht, zeigten aber im Durchschnitt keine stark pathologischen Veränderungen. Der Bromthaleintest fiel bei 67 % der Untersuchten pathologisch aus, war aber im

Durchschnitt nur gering über den Normalwert erhöht. Die Elektrophorese zeigte bei 44 % eine γ -Globulinvermehrung, Albumin und Gesamteiweiß waren bei 23 bzw. 17,5 % der Patienten vermindert. Eine Hyperbilirubinämie wurde bei 29 % der Fälle festgestellt, wobei auch hier die Werte im Durchschnitt nur leicht erhöht waren. Die alkalische Phosphatase war bei 40 % der untersuchten Patienten gering pathologisch.

5.4.4 Blutzucker (nüchtern)

Entsprechend dem hohen Anteil von Diabetes mellitus bei der Hämochromatose (s.o.) wurde bei 72 % der Kranken ein erhöhter Nüchternblutzucker festgestellt.

5.4.5 Cholesterin i.S.

Bei 7 (24 %) von 29 Patienten bestand eine Erhöhung des Cholesterins im Serum, die allerdings im Durchschnitt nicht sehr ausgeprägt war (maximal 324 mg %).

5.5 Therapie bei idiopathischer Hämochromatose

5.5.1 Aderlaßtherapie

Die wirksamste Therapieform bei der idiopathischen Hämochromatose ist die Aderlaßbehandlung, da dem Patienten mit 500 ml Vollblut 200-250 mg Eisen entzogen werden können (104, 105). STROHMEYER (105) schlägt folgendes Behandlungsschema vor: Im ersten Jahr nach Diagnosestellung sollte dem Patienten zweimal/Woche eine Blutmenge von 500 ml entzogen werden, was einer jährlichen Menge von ca. 50 Liter Blut und damit 20-25 g Eisen entspricht. Diese Behandlung muß natürlich unter ständiger Kontrolle des roten Blutbildes und des Serumproteins durchgeführt werden. Stellt sich nach dieser Therapie bei dem Patienten eine leichte Anämie ein, so sollte eine Überprüfung des Leberbiopsiebefundes erfolgen, um den Rückgang der Eiseneinlagerung feststellen zu können. Fällt die Kontrolle

positiv aus, so kann die Zahl der Aderlässe individuell auf 4-5 im Monat reduziert werden. Die Behandlung ist aber nur sinnvoll, wenn sie konsequent durchgeführt wird, da der eigentliche genetische Defekt in der Darmmucosa, der zur erhöhten Eisenresorption führt, durch die Aderlaßtherapie nicht beseitigt wird: wird die Behandlung längere Zeit unterbrochen, so werden, bedingt durch die stark angeregte Eisenresorption, die Eisendepots im Körper innerhalb kurzer Zeit wieder aufgefüllt. Die aufwendige Therapie mit Chelatbildnern wie z.B. Desferal ist inzwischen wegen der im Vergleich mit der Aderlaßbehandlung geringen Wirksamkeit fast ganz verlassen worden. Sie findet nur noch bei solchen Patienten Anwendung, denen z.B. wegen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung ein Eiweißverlust nicht zugemutet werden kann.

WILLIAMS und Mitarbeiter beobachteten bei ihren Patienten eine Steigerung der Lebenserwartung von 4,4 Jahren auf 11 Jahre im Durchschnitt (112). Unter der Behandlung bessert sich das Befinden der Patienten oft erstaunlich schnell (26, 112). Objektiv kann der Behandlungserfolg an der Besserung der Leberfunktion, der Normalisierung der Lebergröße, der Aufhellung der Hautfarbe und der Abnahme der Siderose bei histologischen Kontrollen der Leber festgestellt werden (116). Auch die Herzerkrankung bei Hämochromatose kann durch die Aderlaßbehandlung erheblich gebessert werden (118). Auf den Diabetes mellitus, die Gelenkbeschwerden und die endokrinen Störungen hat die Therapie keinen wesentlichen Einfluß (88, 105). Im eigenen Krankengut waren zwar bei 24 Patienten Aderlässe durchgeführt worden, die aber bis auf die Verminderung der Insulindosis bei 3 Patienten keine feststellbare Besserung der Erkrankung zur Folge hatten (s. Tab. 10, S. 26). Das hat wahrscheinlich folgende Ursachen: Die durchschnittliche Gesamtblutmenge, die den Patienten während einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 5 Jahren entzogen worden war, war mit 12,2 Litern Blut noch viel zu

gering, um therapeutisch wirksam sein zu können. Die Therapie wurde nicht konsequent durchgeführt (Intervalle zwischen den einzelnen Aderlässen bis zu 1 Jahr), da die Patienten sich vielfach der Behandlung entzogen oder die Therapie durch den Hausarzt nicht regelmäßig durchgeführt wurde.

5.5.2 Diabetestherapie

Die Therapie des Diabetes bei Hämochromatose ist in der Regel unproblematisch (6). Auch im eigenen Krankengut unterschied sich die Behandlung nicht von der des genuinen Diabetes. 25 Patienten konnten mit Insulin, 9 mit oralen Antidiabetika und 4 mit einer Diabetesdiät gut eingestellt werden. Der mittlere Insulinbedarf lag bei 48 I.E. pro Tag. MARBLE u. STEINKE (69) konnten bei ihren Patienten einen Tagesbedarf von 97 I.E. Insulin feststellen. Bei 2 Patienten wurde die Therapie durch das Auftreten einer Insulinresistenz kompliziert. Diese Komplikation der Hämochromatose ist schon mehrfach in der Literatur beschrieben worden (18, 19, 31, 59, 92).

6.0 Zusammenfassung

Es wurden 53 Patienten mit primärer idiopathischer Hämochromatose untersucht, davon waren 49 Männer und 4 Frauen. Das Geschlechtsverhältnis betrug 12:1. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 50,3 Jahre (27-77 Jahre); das Durchschnittsalter bei den Männern lag bei 49,8 Jahren, bei den Frauen bei 56,5 Jahren. Während der Beobachtungszeit starben 5 Patienten, 3 davon an den Folgen der Hämochromatose. Bei 51 % der Patienten waren bei Blutsverwandten Teilsymptome der Hämochromatose nachweisbar. Am häufigsten Diabetes mellitus bei 32, Lebererkrankungen bei 26, erhöhtes Serum Eisen bei 10 und Herzerkrankungen bei 6 Verwandten. Bei 17 Patienten (32 %) war ein erhöhter Alkoholgenuß bekannt. 11 Kranke (21 %) hatten vor Ausbruch der Hämochromatose eine Hepatitis und 3 Patienten (6 %) im Kriege eine Hungerdystrophie durchgemacht. Eine erhöhte Eisenzufuhr war nur bei einem Kranken (2 %) bekannt. Als Frühsymptome der Erkrankung traten Diabetes mellitus (28 %), Müdigkeit und Schwäche (21 %), Lebererkrankung (17 %), Bauchschmerzen und starker Durst (15 %), Gewichtsabnahme (13 %) und Herz- und Gelenkschmerzen (11 %) auf. Bei 19 % der Patienten wurde die Hämochromatose schon bei der ersten Untersuchung diagnostiziert. Folgende klinische Befunde wurden im Verlauf der Erkrankung festgestellt: Lebererkrankung (100 %), dunkle Hautpigmentierung (77 %), manifester Diabetes (71 %), pathologisches EKG (57 %), Arteriosklerose (36 %), Hodenatrophie (21 %), Milzvergrößerung (15 %) und subklinischer Diabetes (11 %). Diabetische Spätschäden traten bei 6 Patienten (11 %) und eine Insulinresistenz bei 2 Patienten (4 %) auf. Als häufigste Beschwerden wurden von den Patienten während der Krankheit angegeben: Adynamie (36 %), Oberbauchschmerz (32 %), Belastungsdyspnoe (25 %), Herzbeschwerden (23 %), Gelenkbeschwerden (21 %), starker Durst (19 %) und Potenzstörungen (17 %).

Bei 39 (95 %) von 42 Patienten konnte durch eine Leberbiopsie eine Hämochromatose verschiedener Schweregrade nachgewiesen werden. Die bei 30 Patienten durchgeführte Laparoskopie ergab bei 28 (93 %) einen makroskopisch sichtbaren pathologischen Leberbefund. Die Diagnose konnte bei 17 % der Patienten durch eine Haut- oder Magenschleimhautbiopsie und durch ferrokinetische Untersuchungen bestätigt werden. Bei den Laboruntersuchungen wurde das Serumeisen in 94 % der Fälle, die Eisenresorption und die freie Eisenbindungskapazität in 90 % und der Desferal-Test in 80 % der Fälle über den Normalwert erhöht gefunden. Bei den Leberfunktionsproben waren pathologisch: SGOT in 94 %, SGPT in 83 %, Bromsulphaleinprobe in 67 %, alkalische Phosphatase in 40 % und Bilirubin i.S. in 29 % der untersuchten Fälle. Bei der Elektrophorese waren die Gamma-Globuline in 43 %, das Albumin in 23 % und das Gesamteiweiß in 15 % der Fälle im pathologischen Bereich. Der Nüchternblutzucker war bei 72 % der Patienten erhöht. Das Cholesterin zeigte in 24 % erhöhte Werte. Die Therapie der Hämochromatose erstreckte sich auf die Aderlaßbehandlung und die Einstellung des Diabetes. Bei 24 Patienten wurden Aderlässe durchgeführt. Die entzogene Blutmenge und die Häufigkeit der Aderlässe waren aber zu gering. Eine merkbare Besserung der Befunde ließ sich daher bei diesen Patienten nicht feststellen.

Literaturverzeichnis

- 1 ALTHAUSEN, T.L. et al.
Hemochromatosis. Investigation of 23 cases with special reference to etiology, nutrition, iron metabolism and studies of hepatic and pancreatic function.
Arch.Int.Med. 88:553 (1951)
- 2 ANDREEF, M., MONO, G., KOHN, R., KUHN, E.
Herzbeteiligung bei Hämochromatose.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 77:436 (1971)
- 3 BALCERZAK, S.P. et al.
Idiopathic Hemochromatosis. A study of 3 families.
Am.J.Med. 40:857 (1966)
- 4 BALCERZAK, S.P., MINTZ, D.H., WESTERMANN, M.P.
Diabetes mellitus and idiopathic hemochromatosis.
Am.J.Med.Sci. Jan 1968:53
- 5 BARRY, M.
Progress report, iron and the liver.
GUT 15:324 (1974)
- 6 BEHR, C.
Sekundärer Diabetes mellitus bei akuter und chronischer Pankreatitis und bei idiopathischer Hämochromatose.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1975
publiziert in Dtsch.Med.Wschr. 28:1483 (1974)
- 7 BEUTLER, E., FAIRBANKS, V.F., FAHEY, J.L.
Clinical disorders of iron metabolism.
Grune and Stratton, New York and London 1971

- 8 BOTHWELL, T.H., FINCH, C.A.
Iron metabolism.
Little, Brown and Company; Boston 1962
- 9 BOTHWELL, T.H., COHEN, I., ABRAHAMS, O., PEROLD, S.M.
A familial study in idiopathic hemochromatosis.
Am.J.Med. 27:730 (1959)
- 10 BOTHWELL, T.H., van LINGEN, B., ALPER, T., du PREEZ, M.L.
The cardiac complications of hemochromatosis; report
of a case including radioiron studies and a note on
etiology.
Amer.Heart J. 43:333 (1952)
- 11 BOTHWELL, T.H., PIRZIO-BIROLI, G., FINCH, C.A.
Iron absorption. I. Factors influencing absorption.
Lab.Clin.Med. 51:24 (1958)
- 12 BRUNNER, H.E., FRICK, P.G., HITZIG, W.H.
Familiäre Hämochromatose. Nachweis der Stoffwechsel-
störung in der Frühphase mit Fe⁵⁹.
Schweiz.Med.Wschr. 92:343 (1962)
- 13 BUJA, ROBERTS
Iron in the heart.
Am.J.Med. 51:209 (1971)
- 14 CHARLTON, R.W., JACOBS, P., TORRANCE, J.H.
The role of the intestinal mucosa in iron absorption.
J.Clin.Invest. 44:543 (1965)
- 15 CHARLTON, R.W., JACOBS, P., SEFTEL, H.C. et al.
Effect of alcohol in iron absorption.
Brit.Med.J. 2:1427 (1964)

- 16 COLWELL, A.H., WEIGER, R.W.
Inhibition of insulin action by serum gamma-globulin.
J.Lab.Clin.Med. 47:844 (1956)
- 17 CONRAD, M.E., WEINTRAUB, L.R., CROSBY, W.H.
The role of the intestine in iron kinetics.
J.Clin.Invest. 43:963 (1964)
- 18 CREUTZFELDT, W.
Klinische Beziehung zwischen Diabetes mellitus und
Leber.
Acta hepatosplenol. 6:156 (1959)
- 19 CROSBY, W.H. et al.
Hemochromatosis (iron storage disease).
JAMA 228:743 (1974)
- 20 DAVIS, A.E., BADENOCH, J.
Iron absorption in pancreatic disease.
Lancet II:6 (1962)
- 21 DAVIS, A.E.
Relationship of disturbed pancreatic function in
hemochromatosis.
Lancet II:749 (1961)
- 22 DAVIS, A.E., BIGGS, J.C.
The pancreas and iron absorption.
GUT 6:140 (1965)
- 23 DEBRÉ, R., DREYFUS, J.C., FRÉZAL, J., LABIE, D.,
LAMY, M., MAROTEAUX, P., SCHAPIRA, F., SCHAPIRA, G.
Genetics of haemochromatosis.
Ann. of Hum.Gen. 1:16 (1958)

- 24 DOBILE, W., STROHEYER, G.
Die intestinale Eisenresorption beim Menschen.
Internist 9:225 (1968)
- 25 DYMOCK, J.W., WILLIAMS, R.
Haemochromatosis and Diabetes.
Postgrad.Med.J. 79 (1971)
- 26 DYMOCK, W. et al.
Observations on the pathogenesis, complications and
treatment of Diabetes in 115 cases of Hemochromatosis.
Am.J.Med. 52:203 (1972)
- 27 DYMOCK, J.W., HAMILTON, E.B.D., LAWS, J.W. et al.
Arthropathy of hemochromatosis: Clinical and
radiological analysis of 73 patients with iron overload.
Ann.Rheum.Dis. 29:469 (1970)
- 28 EDITORIAL
Iron absorption and diet.
Nutr.Rev. 22:306 (1964)
- 29 EDITORIAL
Nutr.Rev. 25:318 (1967)
- 30 EDITORIAL
Heredity and environment in idiopathic hemochromatosis.
JAMA 210:898 (1969)
- 31 ESKIND, I.B., FRANKLIN, W., LOWELL, F.C.
Insulin-resistant diabetes mellitus associated with
hemochromatosis.
Ann.Intern.Med. 38:1295 (1953)
- 32 FINCH, C.A.
Iron balance in man.
Nutr.Rev. 23:129 (1965)

- 33 FINCH, S.C., FINCH, C.A.
Idiopathic haemochromatosis, an iron storage disease.
A. Iron metabolism in haemochromatosis.
Medicine 34:381 (1955)
- 34 FRISCH, A.
Über familiäre Hämochromatose.
Wien.Arch.Klin.Med. 4:149 (1922)
- 35 GANZONI, A.M.
Die Resorption von Eisen.
Schweiz.Med.Wschr. 101:1569 (1971)
- 36 GILLMANN, J., GILLMANN, T.
The pathogenesis of cytosiderosis (hemochromatosis)
as evidenced in malnourished Africans.
Gastroenterology 8:19 (1947)
- 37 GOEBELL, H., BODE, Chr., LEPLER, U., MARTINI, G.-A.
Funktionsuntersuchungen des exokrinen Pankreas.
Acta hepatosplenol. 18:437 (1971)
- 38 GOLBERG, L., SMITH, J.P.
Iron overloading and hepatic vulnerability.
Amer.J.Path. 36:125 (1960)
- 39 GRACE, N.D., POWELL, L.D.
Iron storage disorders of the liver.
Gastroenterology 64:1257 (1974)
- 40 GRANICK, S.
Structure and Physiological Function of Ferritin.
J. of applied Physiol. 31:489 (1951)

- 41 HAHN, P., GLADICK, S., BALL, W.F., MICHAELIS, L.
Conversion of Inorganic and Hemoglobin Iron into
Ferritin Iron in the Animal Body. Storage Function
of Ferritin Iron as shown by Radioactive and Magnetic
Measurements.
J.biol.Chem. 150:407 (1943)
- 42 HANOT, V., CHAUFFARD, A.
Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète
sucré.
Rev.med. Paris 2:385 (1822)
- 43 HEGSTED, D.M., FINCH, C.A., KINNEY, T.D.
The influence of diet on iron absorption; the
interrelation of iron and phosphorus.
J.Exper.Med. 90:147 (1949)
- 44 HEILMANN, E.
Tagesschwankungen des Serumeisenspiegels und der Eisen-
bindungskapazität bei verschiedenen Erkrankungen.
Med.Klin. 68 (1973)
- 45 HEILMEYER, L.
Die Eisenspeicherkrankheit.
Münch.Med.Wschr. 109 (1967)
- 46 HEILMEYER, L.
Hämochromatose - Klinik, Eisenstoffwechsel und Patho-
genese.
Acta haematol. 11:137 (1954)
- 47 HEILMEYER, L.
Human hypersideraemia
In: Gross, F.: Iron metabolism
Springer Verlag Berlin (1964)

- 48 HEILMEYER, L., PLÖTNER, K.
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.
Jena 1937
- 49 HEINRICH, H.C.
Eisenstoffwechsel. Radiochemische Messungen.
Vortrag auf der 8. Jahrestagung der Ges.f.Nuklearmedizin
Hannover 1970
- 50 HUEBERS, L., HUEBERS, E., FORTH, W., RUMMEL, W.
Binding of iron to a non-ferritin protein in the
mucosal cells of normal and iron-deficient rats during
absorption.
Life Sci 10:1141 (1971)
- 51 JANDL, J.H., DAVIDSON, C.S., ABELMANN, W.H.,
MacDONALD, R.A.
Hemochromatosis terminating in polycythemia and
hepatoma, with observations on the natural history
of hemochromatosis.
N.Engl.J.Med. 269:1054 (1963)
- 52 JOHNSON, G.B., FREY, W.G.
Familial aspects of idiopathic hemochromatosis.
JAMA 179:147 (1962)
- 53 KALK, H.
Hunger als Ursache der Lebercirrhose.
Dtsch.Med.Wschr. 75:225 (1950)
- 54 KALK, H.
Über die Siderophilie (Hämochromatose).
Dtsch.Med.Wschr. 87,1:329 (1962)

- 55 KALK, H.
Klinik der Hämochromatose.
Verh.Dtsch.Ges.Verd.u.Stoffw.-Krankheiten
G. Thieme Verlag Stuttgart 1953
- 56 KALK, H.
Zur Klinik der Siderophilie (Hämochromatose).
in: Akute und chronische Lebererkrankungen.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1966
- 57 KAUTZSCH, E.
Transport- und Speichereisen bei Lebercirrhose.
Med.Klin. 42:1899 (1959)
- 58 KRANTZ, S., GOLDWASSER, E., JACOBSON, L.O.
Studies on erythropoiesis. XIV. The relationship of
humoral stimulation to iron absorption.
Blood 14: 654 (1959)
- 59 LANGE, J.
Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrank-
heiten.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1958
- 60 LANGE, J., ENDLER, B.
Familienuntersuchungen bei idiopathischer Hämochroma-
tose.
Dtsch.Arch.f.klin.Med. 208:53 (1962)
- 61 LISBOA, P.E.
Experimentell hepatic cirrhosis in dogs caused by
chronic massive iron overload.
GUT 12:363 (1971)

- 62 LÖHR, K., REINWEIN, H.
Konkordantes Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus (Hämochromatose) bei eineiigen Zwillingen.
Dtsch.Arch.klin.Med. 220:767 (1956)
- 63 LUKE, C.G., DAVIS, P.S., DELLER, D.J.
Gastric iron-binding in hemochromatosis, cirrhosis, diabetes and some disorders of iron metabolism.
GUT 10:78 (1969)
- 64 LUNDVALL, O., WEINFELD, A., LUNDIN, P.
Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.
Acta Med.Scand. 185:259 (1969)
- 65 MacDONALD, R.A., PECHET, C.
Experimental hemochromatosis in rats.
Amer.J.Path. 46:85 (1965)
- 66 MacDONALD, R.A.
Experimental pigment cirrhosis.
Amer.J.Path. 36:499 (1960)
- 67 MacDONALD, R.A., PECHET, C.
Liver and tissue iron.
Arch. of Path. 77:348 (1964)
- 68 MALLORY, F.B.
Hemochromatosis and chronic poisoning with copper.
Arch.Intern.Med. 37:336 (1926)
- 69 MARBLE, A., STEINKE, J.
Hämochromatose. Bericht über 42 Fälle mit Diabetes.
Die Medizinische. Jan. 1959 S. 19ff.
- 70 MARTINI, G.-A., DOELLE, W.
Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol.
Dtsch.Med.Wschr. 90:793 (1965)

- 71 MIELKE, H.G.
Hämochromatose - ein seltenes Krankheitsbild bei der Frau.
Ärztl.Wschr. 8:646 (1953)
- 72 MIKUZ, G., GOLDBERG, K., PROBST, A.
Idiopathische Hämochromatose.
Med. Welt 22:363 (1971)
- 73 MOESCHLIN, S.
Therapie der Hämochromatose.
in: Akute und chronische Leberkrankheiten.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1966
- 74 MOORE, C.V., DUBACH, R.
Physiology of iron metabolism. Resorption, conservation, elimination and physiological iron losses.
in: Eisenstoffwechsel. Beiträge zur Forschung und Klinik.
Stuttgart 1959
- 75 MOORE, C., ROBERTS, H., MINNICH, V.
A study of the selective absorption of iron with aid of its radioactive isotops.
J.Clin.Invest. 20:436 (1941)
- 76 MÜHLER, E.
Klinischer Beitrag zum Krankheitsbild der Hämochromatose.
Dtsch.Arch.f.klin.Med. 206:361 (1960)
- 77 MÜHLER, E.
Zur Diagnose der Hämochromatose.
Münch.Med.Wschr. 108:2344 (1966)

- 78 MÜHLER, E.
Desferal-Test und Hämochromatose.
Med.Klinik 61:715 (1966)
- 79 MÜHLER, E., ABEL, H.
Kardiale Störungen bei Hämochromatose.
Münch.Med.Wschr. 103:1105 (1961)
- 80 MÜTING, D., FISCHER, R., du PREL, M.
Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und Eiweiß-
stoffwechsels bei der Hämochromatose (primäre Sidero-
philie).
Med. Welt 24:738 (1973)
- 81 MURRAY, J., STEIN, N.
Effect of ethanol on absorption of iron in rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 120:816 (1965)
- 82 PERMAN, G.
Hemochromatosis and red wine.
Acta Med.Scand. 182:281 (1967)
- 83 PHILIPPEN, R.
Die Hämochromatose.
Münch.Med.Wschr. 114:174 (1972)
- 84 PIRZIO-BIROLI, G., FINCH, C.A.
Iron absorption. III. The influence of iron stores
on iron absorption in the normal subject.
J.Lab.Clin.Med. 55:216 (1960)
- 85 POWELL, L.W.
Normal human iron storage and its relation to ethanol
consumption.
Aust.Ann.Med. 15:110 (1966)

- 86 SCHEINBERG, H.
The genetics of hemochromatosis.
Arch.Intern.Med. 132:126 (1973)
- 87 SCHMID, J.R., OECHSLIN, R.J., SCHNIDER, T.
Ferrokinetische Untersuchungen bei primärer Hämochromatose und sideroachrestischer Anämie.
Schweiz.Med.Wschr. 94,34:1158 (1964)
- 88 SCHUHMACHER, H.R.
Hemochromatosis and arthritis.
Arthr.Rheum. 7:41 (1964)
- 89 SHELDON, J.H.
Hemochromatosis.
London, Oxford Univ.-Press (1935)
- 90 SINNIH, R.
Environmental and genetic factors in idiopathic hemochromatosis.
Arch.Intern.Med. 124:455 (1969)
- 91 SMITH, R.S.
Iron absorption in cystic fibrosis.
Brit.Med.J. 1:608 (1964)
- 92 STACHEWITSCH, A.
Über die Klinik der Hämochromatose.
Inaugural-Dissertation Freiburg/Br. 1955
- 93 STOCKS, A.E., POWELL, L.W.
Carbohydrate intolerance in idiopathic hemochromatosis and cirrhosis of the liver.
Quart.J.Med. 42:733 (1973)

- 94 STOCKS, A.E., MARTIN, J.
Pituitary function in hemochromatosis.
Am.J.Med. 45:839 (1968)
- 95 STOCKS, A.E., POWELL, L.W.
Pituitary function in hemochromatosis and cirrhosis
of the liver.
Lancet 2:298 (1972)
- 96 STROHMEYER, G.
Metabolisch bedingte Lebererkrankungen: Fettleber
einschließlich Alkohol-Lebererkrankung, Hämochromatose
und Wilsonscher Erkrankung.
Therapiewoche 18,20:856 (1968)
- 97 STROHMEYER, G.
Eisen- und Kupferstoffwechsel.
Klinik d. Gegenwart 10:147 (1972)
- 98 STROHMEYER, G.
Neue Befunde zum Eisenstoffwechsel bei Leberkranken in:
Leber, Endokrinium und Wasserhaushalt. (L. Wannagat,
Hrsg.)
G. Thieme Verlag Stuttgart 1969
- 99 STROHMEYER, G.
Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkranken.
Internist 7:33 (1966)
- 100 STROHMEYER, G.
Klinische Diagnose der Hämochromatose.
Dtsch.Med.Wschr. 5:215 (1967)
- 101 STROHMEYER, G.
Laborbefunde bei Hämochromatose.
Dtsch.Med.Wschr. 5:398 (1967)

- 102 STROHMEYER, G.
Klinische und experimentelle Untersuchungen zum
Problem der Eisenspeicherung. Der Stoffwechsel des
Eisens bei Hämochromatosen und chronisch Leberkranken.
Hab.-Schrift Marburg 1965
- 103 STROHMEYER, G., KUNI, H., BORCHERS, H.H., GOEBELL, H.
Quantitative Untersuchungen zum Einfluß der exokri-
nen Pankreasfunktion auf die Eisenresorption beim
Menschen.
Dtsch.Med.Wschr. 41:2067 (1970)
- 104 STROHMEYER, G.
Behandlung der Hämochromatose und Porphyrie.
Med. Welt 25,46 (1974)
- 105 STROHMEYER, G.
Die Behandlung der primären idiopathischen Hämochro-
matose und der sekundären Häm siderosen.
Dtsch.Med.Wschr. 99:2295 (1974)
- 106 TAPPER, E.J., BUSHI, S., RUPPERT, R.D. et al.
Effect of acute and chronic ethanol treatment on the
absorption of iron in rats.
Am.J.Med.Sci. 255:46 (1968)
- 107 TAYLOR, J., STIVEN, D., REID, E.W.
Experimental and idiopathic siderosis in cats.
J.Path. 41:397 (1935)
- 108 THALER, H.
Leberbiopsie.
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1969

- 109 WALKER, R., WILLIAMS, R.
Haemochromatosis and iron overload
in: Jacobs, Worwood: Iron in Biochemistry and Medicine.
Academic Press, London and New York 1974
- 110 WEGENER, H.
Über 2 Fälle von familiärer Hämochromatose.
Z.klin.Med. 107:1113 (1928)
- 111 WILLIAMS, R., PITCHER, G., PARSONSON, A., WILLIAMS, H.
Iron absorption in the relatives of patients with
idiopathic hemochromatosis.
Lancet I:1243 (1965)
- 112 WILLIAMS, R., SMITH, P.M., SPICER, E.J.F., BARRY, M.,
SHERLOCK, S.
Venesection therapy in idiopathic hemochromatosis.
Quart.J.Med. 38:1 (1969)
- 113 WÖHLER, F.
Zur Bedeutung des Ferritins für den Eisenstoffwechsel.
Acta hepatol. 5:79 (1958)
- 114 WÖHLER, F.
Pathophysiologie und Behandlung der Hämochromatose.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 70:300 (1964)
- 115 WÖHLER, F.
Die Behandlung der Hämochromatose.
Med. Klin. 57:1370 (1962)
- 116 BARRY, M.
Liver iron concentration, stainable iron, and total
body storage iron.
GUT 15:411 (1974)

117 MARBLE, A., BAILEY, C.C.

Hemochromatosis

Amer.J.Med. 11:590 (1951)

118 SKINER, C.A., KENMURE, C.F.

Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection.

Brit.Heart J. 35:466 (1973)

119 LEE, G.R., NACHT, S., KUKENS, J.N. et al.

Iron metabolism in copper deficient swine.

J.Clin.Invest. 47:2058 (1968)

Lebenslauf

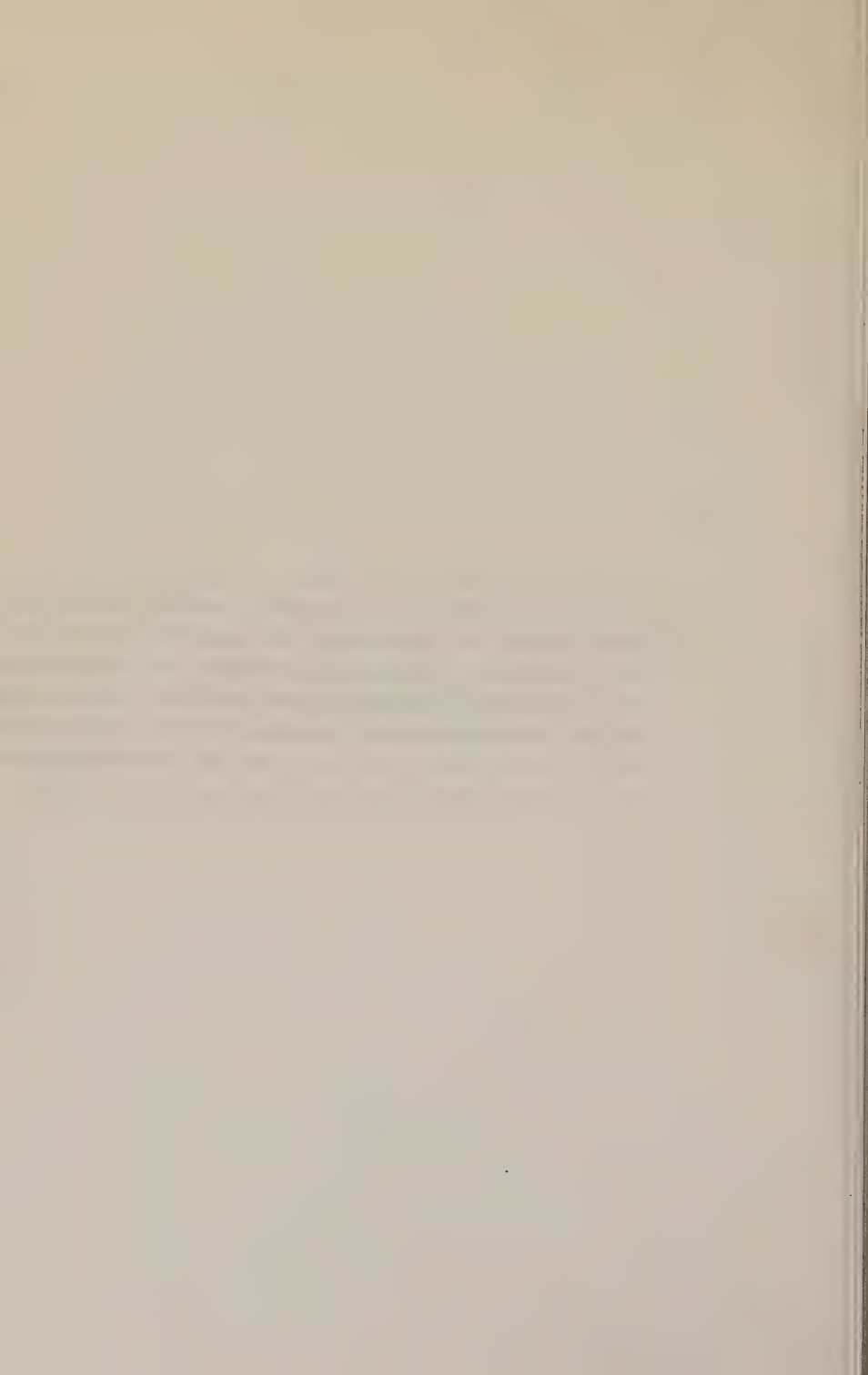
Am 11. November 1947 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Wolf Kappesser und dessen Ehefrau Ursula, geborene Henneberg, in Eich/Worms geboren. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Eich. 1958 trat ich in das Staatliche Altsprachliche Gymnasium in Worms ein, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte. Vom April 1967 bis Oktober 1968 leistete ich den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab. Ab Wintersemester 1968/69 begann ich in Mainz das Studium der Medizin, wo ich nach dem Wintersemester 1970/71 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. In der Zeit vom Sommersemester 1971 bis Sommersemester 1972 studierte ich an der Medizinischen Akademie Lübeck. Zum Wintersemester 1972/73 wechselte ich zur Universität Marburg über, wo ich am 18.12.1974 die Ärztliche Prüfung ablegte.

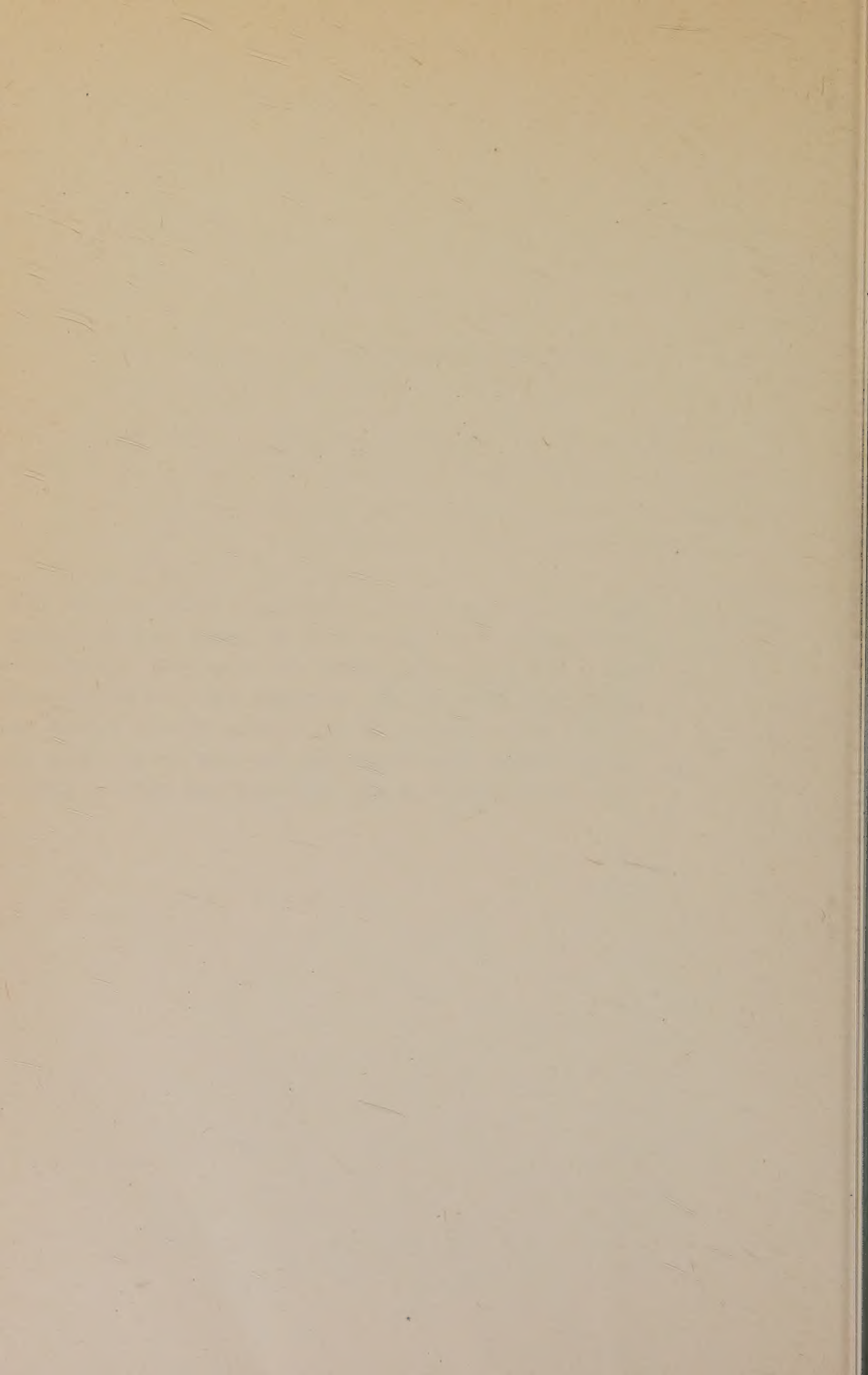
Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. September 1975 in der Chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg; seit dem 1.1.1976 wechselte ich in das Kinderkrankenhaus Borgfelde in Hamburg über.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

- in Mainz: Berthold, Hoehn, Klages, Mislin, Müller,
Risler, Thews, Watzka, Zahn.
- in Lübeck: Hansen, Henßge, Hoppe, v. Massenbach, Niedobi-
tek, Ohlenroth, Preuner, Remé, Ritter.
- in Marburg: Berendes, Buchholz, Dölle, Exner, Friederich,
Graul, Hamelmann, Hardewig, Hört, Koransky,
Linneweh, Maroske, Martini, Neurath, Rohen,
Seidel, Siegert, Schleyer, Schmid, Schmitz-
Moormann, Straub, Strohmeyer, Voss.

Herrn Professor Dr. G.Strohmeyer danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Ausarbeitung.Herrn Professor Dr. H.Gottesbüren gilt mein Dank für die Beratung während meiner Arbeit in der Medizinischen Klinik.Herrn Walter Arnold und Herrn Thomas Roos danke ich für die freundliche Hilfe bei der Anfertigung der Tabellen und Abbildungen.





REPROGRAFIE-ZENTRUM

LÜDKE BEI DER UNI 44 6217/44 7172

Schülerstraße 50-54

LÜDKE BEI DER BÖRSE 36 47 25

Hopfenmarkt 33

ALSTERDRUCK 641 41 86

Hegholt 59

